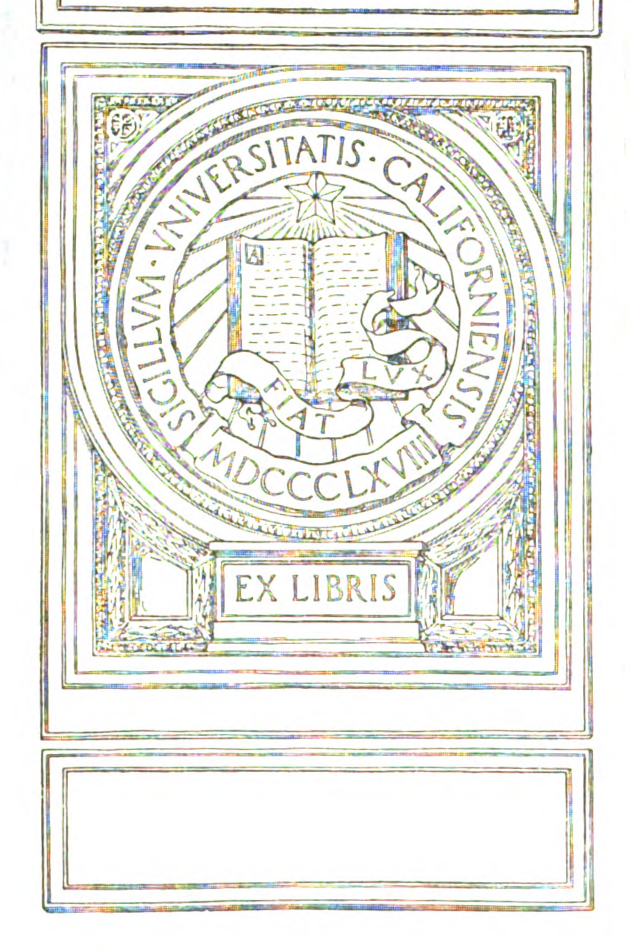



SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


Digitized by Google


Original from
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

ZEITSCHRIFT

FÜR

HYGIENE

UND

INFEKTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. C. FLÜGGE, GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR DES HYG. INSTITUTS DER UNIVERSITÄT BERLIN,

UND

PROF. DR. G. GAFFKY, WIRKL. GEH. OBERMEDIZINALRAT

ZWEIUNDACHTZIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND ZEHN TAFELN.



LEIPZIG

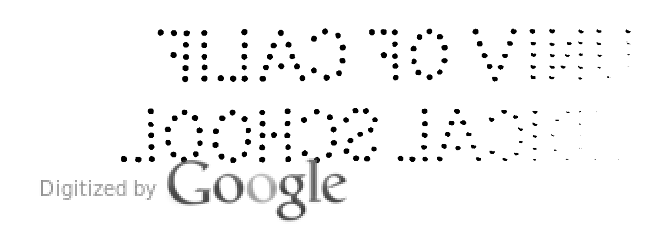
VERLAG VON VEIT & COMP.

1916





Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.



Inhalt.

Seite





[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Königsberg.]
(Direktor: Prof. Dr. Kisskalt.)

Untersuchungen über Konstitution und Krankheitsdisposition.[1]

5. Die Messung der muskulösen Konstitution mit dem Dynamometer.

Von

Dr. med. **Heinrich Perl.**

Florschütz (1) hat als Konstitution „diejenige Körperbeschaffenheit bezeichnet, welche sich durch die Körpermessung objektiv ausdrücken läßt.“ Damit ist gesagt, daß zur Beurteilung der Körperkonstitution die Inspektion nicht genügt, weil das Urteil durch den Anblick allein naturgemäß sehr subjektiv ausfallen muß. Daher bemühte man sich, für die Beurteilung der Körperkonstitution einen zahlenmäßigen Ausdruck zu finden. So hat, um nur einige Beispiele zu erwähnen, Quételet (2) das Verhältnis von Gewicht und Länge durch das Zentimetergewicht ausgedrückt: Also $Q = P : L$. Da nun die Länge in Zentimetern, d. h. in der ersten Potenz und das Gewicht in Kilogramm, d. h. in der zweiten Potenz ausgedrückt wird, so schlug Pfaundler (3) vor, folgende von Livi aufgestellte Formeln anzuwenden:

$$1000 \sqrt[3]{\frac{\text{Körpergewicht in Gramm,}}{\text{Körperlänge in Zentimetern}}}.$$

Oppenheimer (4) bezeichnet als Ernährungsmaß (EM.) Brustumfang mal Oberarmumfang, dividiert durch Körperlänge, und als Ernährungsquotienten (EQ.) das Verhältnis von Brustumfang zum Oberarmumfang. Als Mittelwerte beim Erwachsenen gibt er für EM. 14 bis 15 und für EQ. etwa 30 an.

[1] Vgl. *Diese Zeitschrift.* 1914. Bd. LXXVIII. S. 489, 500, 524; 1916. Bd. LXXXI. S. 42.



Gärtner (5) betrachtete den menschlichen Körper als einen Kegel und stellte eine Reihe von mathematischen Formeln auf, aus denen sich ergibt, daß die Gewichte zweier Personen sich verhalten wie die dritten Potenzen ihrer Höhen.

Oeder (6) wählte „die Fettpolsterdicke als Index des Ernährungszustandes bei Erwachsenen", welche er mittels eines von ihm konstruierten Zirkels feststellt. Andere Maße sind von Bornhardt, Pignet (5) u. a. angegeben worden. Durch Messung von Länge, Gewicht, Brustumfang sind zahlreiche Volksgruppen untersucht worden. Dabei hat sich gezeigt, daß schon durch Vergleich der Körperlänge allein gute Schlußfolgerungen zu erhalten sind. Dies ist sehr wichtig; denn je einfacher eine Methode in der Anwendung und Berechnung ist, desto leichter wird es sein, viele Zahlen zu erhalten, und für die soziale Anthropologie ist gerade dies von größter Bedeutung.

Betreffs der bisher gewonnenen Resultate seien vor allem die Messungen an Schulen erwähnt (7). Auf andere Altersklassen erstreckten sich die Untersuchungen von Erisman (8) an Moskauer Fabrikarbeitern. Besonders seien noch hervorgehoben die Versuche Aschers (9), eine Konstitutionsstatistik zu schaffen durch Messung auch der vorschulpflichtigen Kinder. — Das außerordentlich wichtige Material, das bei militärischen Musterungen gewonnen wurde, ist leider nur zum kleinsten Teile veröffentlicht.

Nun könnte man einwenden, daß Maß und Gewicht zur Beurteilung der Körperkonstitution nicht genügen. Ascher sagt z. B.: „Besser wäre natürlich auch noch die Bestimmung anderer Maße, z. B. der Brust, sowie der Arme und Waden." Aber auch diese Maße genügen zur Beurteilung der Körperkonstitution nicht. Sie geben zwar eine Vorstellung von der äußeren Beschaffenheit eines Individuums, aber keinen Begriff von der Funktion des Organismus. So lag es nahe, eine Methode zu suchen, welche gestattet, die Funktion zur Beurteilung der Körperkonstitution verschiedener Volksgruppen heranzuziehen. Zu diesem Zwecke schien die Messung der Körperkonstitution mit dem Dynamometer am geeignetsten.

a) Frühere Messungen mit dem Dynamometer. Früher war die Messung der muskulösen Konstitution mehr üblich als in neuester Zeit.

So werden im Dictionaire des Sciences Médicales (10) folgende Arbeiten erwähnt:

Borelli: De motu animalium; De la Hire, Examen de la force de l'homme[1]; Désaguliers, Leçons de physique expérimentale. Der Physiker M. Coulomb hat durch Beobachtung und Experiment die Höhe der täglichen menschlichen Arbeitskraft bestimmt. Zum ersten Male hat Leroy

[1] *Acad. des sciences.* 1699.



ein zum Messen der Körperkraft brauchbares Instrument konstruiert. Es besteht aus einem Metalltubus, in dessen Innern sich eine Spiralfeder befindet; daran ist ein graduierter Stab befestigt. Durch Niederdrücken der Feder mit dem Finger oder der Hand kann man die Größe der Körperkraft ablesen. Der Apparat ist jedoch nicht brauchbar, weil er nicht gestattet, daß die volle Körperkraft sich entfaltet. Auf Anregung von Buffon und Guéneau, welche sich damit beschäftigten, „die relativen Kräfte in verschiedenem Lebensalter und bei verschiedenem Gesundheitszustand" zu messen, konstruierte C. Régnier (11) das Dynamometer, wie es nur wenig verändert noch heute im Gebrauche ist. Er will es dazu verwendet wissen, „um die relative Kraft der Menschen und Pferde, der Zugtiere zu erkennen und zu vergleichen; außerdem, um den Widerstand von Maschinen zu beurteilen und die Triebkraft zu schätzen, welche man dabei anwenden will." Mit einer Ellipse aus Kupfer steht in Verbindung ein fächerförmiges Metallstück, auf welches zwei parallel laufende Skalen gezeichnet sind, eingeteilt in 10000 g und Kilogramm für Zug und Druck. Zwei Zeiger, welche auf diesen Skalen spielen, übertragen mit Hilfe einer Feder den Druck oder Zug an der Ellipse, und geben somit die Druck- oder Zugkraft an. Das moderne Dynamometer, konstruiert von Matthieu (12), unterscheidet sich von dem Regnierschen Dynamometer dadurch, daß nur eine Skala vorhanden ist, welche sich innerhalb der Ellipse befindet. Régnier fand, daß ein Mann von 25 bis 30 Jahren mit beiden Händen durchschnittlich 50 kg Druckkraft entwickelt und 265 Pfund hebt. Diese Kraft verringert sich vom 50. Lebensjahre. Frauen haben die Kraft eines jungen Mannes von 15 bis 16 Jahren, d. h. zwei Drittel der männlichen Kraft. Das Dynamometer wurde so hoch geschätzt, daß man den Vorschlag machte, es bei den militärischen Musterungen zu verwenden in der Weise, daß junge Leute mit großer Druckkraft bei der Marine und solche mit großer Zugkraft bei der Artillerie eingestellt werden sollten. Das Dynamometer von Collin, mit welchem ich meine Untersuchungen machte, dürfte der Beschreibung nach das gleiche sein. Nach Mitteilungen der Firma Collin sind Untersuchungen damit nur von Duchenne in Boulogne und Castex in Rennes gemacht worden, deren Arbeiten mir jedoch gegenwärtig nicht zugänglich sind.

Ein anderes Dynamometer hat Uhlmann angegeben (vgl. die Preisliste der Firma E. Zimmermann, Leipzig).

Sternberg (13) hat zu neurologischen Untersuchungen ein besonderes Dynamometer konstruiert. Es besteht aus zwei parallel laufenden Stahlröhren; zwischen ihnen befindet sich ein Hebel nebst einer Skala, welche übrigens nur bis 50 kg geht.



Bemerkt sei jedoch an dieser Stelle, daß das Dynamometer schon deshalb nicht absolut exakt sein kann, weil der Muskel um so weniger Arbeit leistet, je mehr er sich verkürzt. Doch kommt dies nur für physiologische Untersuchungen in Betracht.

Dynamometrische Messungen verschiedener Autoren. — Péron (14) hat mit dem Régnierschen zweihändigen Dynamometer die Körperkraft der Eingeborenen in Neu-Holland untersucht. Ihre Druckkraft schwankte zwischen 51·8 und 58·7 kg, während die Teilnehmer der Expedition 69·2 kg erreichten. Freycinet (10) vermutet jedoch, daß Péron irrtümlicherweise an Stelle der Zahlen für Druck diejenigen für Zug notiert hat.

H. Rey (14) prüfte in den Jahren 1870 bis 1873 mit dem Mathieuschen Dynamometer die Druckkraft von 350 Marinesoldaten. Er konnte das Ergebnis, das vor ihm bereits Régnier gefunden hatte, daß nämlich der Mensch im Alter von 25 bis 30 Jahren in der Blüte seiner Kraft steht, und die Muskelkraft nach dem fünfzigsten Lebensjahre abnimmt, bestätigen. Rey wies darauf hin, daß die Körperkraft von dem Beruf der untersuchten Personen abhängt. Dadurch, daß er die Ergebnisse der Messungen nach Berufsgruppen ordnete, zeigte er deutlich die Unterschiede, welche hinsichtlich der Körperkraft bei Angehörigen verschiedener Berufe bestehen. Ähnliche Untersuchungen sind bei Marinesoldaten von Rançonnet und Maréchal ausgeführt worden (14).

b) Zu sozialanthropologischen Zwecken. Erismann (8) gebrauchte das Dynamometer zu sozial-anthropologischen Messungen. Dementjeff untersuchte in seinem Auftrage 4642 Arbeiter in Zentralrußland vom 14. Lebensjahre aufwärts bis über 60 Jahre. Er ließ dreimal hintereinander mit beiden Händen zugleich drücken und bestimmte außerdem am Dynamometer die Hubkraft der Arme und des Rumpfes. Er stellte fest, daß die stärkste Zunahme der Körperkraft im Alter von 15 bis 19 Jahren erfolgt. Die größte Körperkraft besteht zwischen 24 und 35 Jahren, rasches Sinken erfolgt erst nach dem 50. Lebensjahre. Die mittlere Druckkraft betrug 62 kg. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Zahlen für Körperkraft und Körpergewicht einander fast genau parallel gehen. So ist z. B. im 17. Lebensjahre das mittlere Körpergewicht 49·75, die mittlere Druckkraft 46·97; mit 18 Jahren 53·86 und 54·9, mit 19 Jahren 56 und 57·12 usw. Dementjeffs Zahlen stimmen im wesentlichen mit denjenigen Pérons überein.

Niceforo (15) prüfte mit dem Dynamometer die Druckkraft einer allerdings kleinen Zahl von Knaben und Mädchen im Alter von 7 bis



14 Jahren, welche von reichen und armen Eltern stammten. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Tagesschwankungen zu vermeiden, wurden die Untersuchungen stets zwischen 10 und 12 Uhr Vormittags ausgeführt. Aus der Gruppe der 12 jährigen Kinder wählte er je 10 Kinder reicher und armer Eltern aus und ließ sie zehnmal hintereinander drücken. Die gefundenen Zahlen ergeben, daß die Ermüdung bis zum fünften Male bei armen und reichen Kindern gleich schnell erfolgt. Vom sechsten bis zehnten Male nimmt die Körperkraft der armen Kinder viel schneller ab als die der reichen.

Hoesch-Ernst (16) hat mit dem Dynamometer die Körperkraft Züricher Volksschulkinder gemessen. Die Ergebnisse werden später besprochen werden. Er vergleicht sie mit denen zweier amerikanischer Autoren. Hrdlicka prüfte die Druckkraft weißer und farbiger Kinder in Amerika und stellte fest, daß die Kinder der Farbigen die der Weißen in allen Altersstufen übertrafen. Die Ergebnisse der von Hrdlicka (17) ausgeführten Messungen an Asylkindern vergleicht Hoesch-Ernst mit seinen Resultaten. Dabei ergeben sich bedeutende Unterschiede zugunsten der Züricher Kinder. „Bei der Entwicklung der Muskelkraft machen sich die schlechteren Lebensverhältnisse der Asylkinder und die ungenügende Fürsorge in ihrem ersten Lebensjahr bemerkbar.“ Die Druckkraft der von Mac Donald (18) untersuchten Knaben aus Volksschulen in Michigan ist im wesentlichen dieselbe wie bei den Züricher Knaben. Dagegen übertreffen die Schweizer Mädchen die amerikanischen Mädchen an Körperkraft.

Weitere Zahlen von Schülern haben Kotelmann (19) sowie Schuyten (zit. 20) ermittelt. Häberlin (21) gibt einige wenige Zahlen über Vermehrung der Druckkraft in Ferienkolonien, Mc Curdy (22) solche über amerikanische Schulkinder nach der individuellen Methode bei Einteilung in vier Altersgruppen. Lehrnbecher (23) hat Untersuchungen beim Rudertraining gemacht. Merkwürdigerweise fand er eine starke Abnahme der Druckkraft, in 5 Wochen auf etwa Zweidrittel und weniger des ursprünglichen Betrages. Dies ist sehr auffallend, nachdem Hedvall (24) an dem höchst exakt arbeitenden Fußergographen, und am Ergographen Johannsons Palmén sowie Peder eine fast ständige Steigerung gefunden hat. Man könnte geneigt sein, einen Fehler des Instrumentes anzunehmen; es findet sich auch in der Arbeit keine Angabe, daß das Instrument fortdauernd geeicht worden ist, wie es sonst für erforderlich gilt (8). Doch hört man andererseits bestimmte Äußerungen aus Sportkreisen, daß eine Zunahme der Körperkraft erst nach einer dem Training folgenden Pause eintreten soll. Jedenfalls sind hier noch Widersprüche zu lösen.



c) Zu klinischen Zwecken. Für klinische Zwecke ist die Anwendung des Dynamometers allmählich außer Gebrauch gekommen. Die meisten Lehrbücher erklären es für eine unnütze Vorrichtung. Das Collinsche Dynamometer sei zwar richtig konstruiert, aber doch, wie Sternberg betont, für klinische Zwecke ungeeignet, weil es in der Hand ein Schmerzgefühl hervorruft. Außerdem ist die Feder zu stark; denn es soll ja von kranken und nicht von gesunden Menschen benutzt werden. Deshalb konstruierte Sternberg das bereits oben näher beschriebene Dynamometer.

Die Anwendung des Dynamometers zur Entdeckung von Simulanten, welche angeben, an Körperkraft infolge von Krankheiten oder Unglücksfällen eingebüßt zu haben, ist ja bekannt. Neuerdings ist das Dynamometer benutzt worden, um bei Hemiplegikern den Grad der Erkrankung und die fortschreitende Besserung objektiv zu erkennen (25). Wenn man die Entwicklung der Muskulatur und das Alter des Kranken berücksichtigt, kann man allerdings nach einiger Übung die von einzelnen Muskelgruppen zu erwartende Kraftleistung abschätzen. Jedoch ist zu diesem Zwecke die Anwendung des Dynamometers vorzuziehen, weil es einen durch eine Zahl ausdrückbaren objektiven Maßstab bietet. Die gewöhnlichen Dynamometer eignen sich allerdings nur zur Messung des Händedruckes und der maximalen Körperkraft. Für Untersuchungen an Hemiplegikern ist das Sternbergsche und Friedländersche Dynamometer vorzuziehen. Das letztere ist in der Weise konstruiert, daß Schnüre, welche über Rollen laufen, die Bewegungen der zu prüfenden Muskulatur auf das Dynamometer übertragen. Besteht einseitige Lähmung, so ist die Kraft der kranken Seite geschwächt (in seltenen Fällen erhöht) und wird durch weiteren Druck noch mehr herabgesetzt. In diesen Fällen kann durch Vergleich der Druckkraft an beiden Händen ein sicheres Urteil gewonnen werden. Sind aber die linke und rechte Körperhälfte zugleich in Mitleidenschaft gezogen, so sind die Ergebnisse nur mit Vorsicht zu verwerten.

Zu psychologischen Zwecken (vor und nach geistiger Anstrengung) wird das Dynamometer nicht verwendet, weil die Ergebnisse zu ungenau sind. An seiner Stelle benutzt man verschiedene Arten von Ergographen, welche ein viel genaueres Arbeiten ermöglichen.

Vorversuche. Zur Erkennung möglicher Versuchsfehler habe ich einige Vorversuche angestellt. Daß für die Untersuchungen ein möglichst passendes Dynamometer von entsprechender Größe zu wählen ist, wurde bereits oben gesagt. Ferner ist von Wichtigkeit, daß die Hand, welche das Dynamometer hält, keinen Stützpunkt (z. B. an den Kleidern) findet.

Um die maximale Kraft zu erreichen, soll nicht langsam, sondern mit einem kräftigem Ruck gedrückt werden. Drückt man in Abständen von zwei Minuten abwechselnd mit der rechten und linken Hand, so habe ich durchschnittlich beim fünften bis sechsten Male Tiefpunkte der Druckkurve erreicht. Ebenso zeigte sich bei einer anderen Versuchsperson (Prof. Kisskalt) ein Abfall nach dem 7. Drücken, gleichgültig, ob die Pause eine viertel- oder eine ganze Minute betrug. Dabei entsprechen die Kurven beider Hände einander fast genau. Der höchste Wert rechts betrug 33 und links 22·5. Der niedrigste Wert war rechts 15·5. Beim Drücken in Abständen von einer Minute betrugen die höchsten Werte rechts nach 24 Minuten 34 kg, links nach 11 Minuten 23 kg, die niedrigsten nach 12 Minuten rechts 22 kg und links 17 kg. Auch in diesem Falle entsprachen die Druckkurven beider Hände einander ziemlich genau. — Ferner war die Frage zu prüfen, ob Tagesschwankungen bestehen oder nicht. Zu diesem Zwecke habe ich an 58 aufeinander folgenden Tagen sowohl mit der rechten als auch mit der linken Hand meine Muskelkraft an dem Collinschen Dynamometer geprüft und die gefundenen Werte aufgeschrieben. Diese Versuche wurden dreimal am Tage ausgeführt und zwar nach dem Essen und möglichst zu derselben Zeit, nämlich um 9 Uhr morgens, um 1 Uhr mittags und 7 Uhr abends, wobei ich jedesmal dreimal hintereinander mit beiden Händen abwechselnd drückte.

	links	rechts
morgens	27·8	33·3
mittags	26·7	31·6
abends	27·4	32·2

Aus diesen Durchschnittszahlen ersieht man, daß am Morgen die größte Kraft vorhanden ist. Die Druckkraft am Abend ist nur unbedeutend geringer als am Morgen. Am Mittag ist die Druckkraft beider Hände am geringsten. Die andere Versuchsperson hatte den Tag über ebenfalls ziemlich gleichmäßige Werte, nur morgens gleich nach dem Aufwachen und spät abends waren sie wesentlich niedriger. Betrachtet man jedoch die einzelnen Zahlen an den verschiedenen Tagen für sich allein, so zeigen sich bedeutende Schwankungen, z. B. am 14. Juli 1915 morgens links und rechts 23·5 und 32·5, mittags 21 und 26, abends 23·5 und 28·5. Von bedeutendem Einfluß auf die Ergebnisse war das psychische Verhalten, wie auch beim Ergographen [auch Hedvall (24) hat solche Beobachtungen gemacht]. Die höchste Zahl, 39 kg Druckkraft mit der rechten Hand, erreichte ich an einem Tage, an dem ich einen besonderen Anlaß zur freudigen Stimmung hatte. Wenn also auch Tagesschwankungen be-



stehen, so weisen doch die oben mitgeteilten Durchschnittszahlen darauf hin, daß diese Schwankungen auf die Ergebnisse bei Massenuntersuchungen kaum von Einfluß sein können; nur hat man darauf zu achten, daß kein besonderer Anlaß zur Euphorie oder Depression der Versuchspersonen vorliegt.

Mit dem Dynamometer sind von verschiedenen Autoren Messungen gemacht worden. So zu anthropologischen Zwecken von Binet und Vaschide (26). Sie untersuchten im Jahre 1897 etwa 40 Schüler und ebensoviel junge Leute im Alter von 14 bis 20 Jahren aus einem Lehrerseminar. Da die Ergebnisse von der Beschaffenheit des Instrumentes abhängig sind, wählten sie 10 Kinder mit verschieden starker Muskelkraft aus und prüften diese an einem großen Dynamometer (mit dem Durchmesser 12·5 und 5 cm), einem kleinen (mit dem Durchmesser 9·5 und 3·8 cm) und einige auch an dem von Duchenne angegebenen Dynamometer, welches aus zwei durch den Druck der Hand einander zu nähernden Handgriffen besteht. Es wurde die Handlänge der Kinder gemessen, und nach jedem Druck eine Pause von mehreren Minuten gemacht. Es ergab sich, daß bei einer Handlänge von 13 bis 14 cm mit dem kleinen Dynamometer das beste Ergebnis erzielt wurde. Bei 15 bis 16 cm Handlänge bestand zwischen den Ergebnissen des großen und kleinen Dynamometers kein Unterschied, von 16·5 cm aufwärts ergab das große Dynamometer die besten Resultate. „Damit eine Versuchsperson das Maximum an Körperkraft entwickeln kann, muß das Dynamometer eine solche Größe haben, daß die zweiten Fingerphalangen auf den vorderen Rand der Ellipse drücken.“

Um die Intensität der Druckkraft festzustellen, ließen sie zweimal hintereinander mit der rechten und linken Hand abwechselnd drücken. (Diese Prüfung dauerte 40 Sekunden.) Das zu untersuchende Kind blieb im Untersuchungsraume mit den Autoren allein. Es wurden dabei folgende Messungen vorgenommen: Beschaffenheit des Pulses, Druckkraft am Dynamometer wie oben angegeben, Brustumfang, Bestimmung der Entfernung, welche zum Ausblasen eines Lichtes notwendig war. Diese Untersuchung wurde mit dem Régnierschen Dynamometer am Vor- und Nachmittag ausgeführt. Die Autoren sind der Ansicht, daß Tagesschwankungen keinen wesentlichen Einfluß auf das Ergebnis haben.

Eine zweite Reihe von Versuchen sollte die Schnelligkeit der Ermüdung ermitteln. Um Fehlerquellen auszuschalten, wurden bei 8 Kindern Vorversuche in der Weise angestellt, daß 2 Kinder zu gleicher Zeit im Stehen bei zur Horizontalen erhobenen Armen in jeder Hand eine Hantel von 1 kg Gewicht möglichst lange halten sollten. Es ergab sich, daß durch



solche Versuche der Zirkulationsapparat ungünstig beeinflußt wurde. Sobald das eine Kind zu ermüden begann, betrachtete sich das andere als „Sieger“ — und ließ ebenfalls die Arme fallen. Aus diesen Gründen wurde darauf verzichtet, die Ermüdung am ganzen Körper festzustellen. Die Autoren begnügten sich vielmehr damit, die Ermüdungsdauer einer kleinen Muskelgruppe mit Hilfe des Dynamometers zu bestimmen. Zu diesem Zwecke wurden die Untersuchungen in zwei Modifikationen ausgeführt. Die eine Untersuchung erstreckte sich auf 10 Kinder. Jedes Kind wurde einzeln in das Untersuchungszimmer gerufen. Man ließ es fünfmal abwechselnd mit der rechten und linken Hand drücken, ohne es durch Worte oder Gebärden zu beeinflussen. Auch die Ergebnisse am Dynamometer wurden dem Kinde nicht mitgeteilt. Außerdem machten die Untersucher und der Direktor der Schule, welcher den Versuchen beiwohnte, schriftliche Notizen über Körperhaltung und Gesichtsausdruck. Aus den gefundenen Zahlen ermittelten sie folgende vier Typen:

1. Rapide Abnahme der Muskelkraft; darauf bleibt sie stationär, z. B.:
   17, 13, 14, 13, 14 (kg).
2. Stationärer Typus, z. B.:
   20, 20, 22, 20, 20.
3. Beständige Abnahme der Muskelkraft, z. B.:
   32, 30, 30, 29, 28.
4. Beständige Zunahme, z. B.:
   11, 12, 12, 15, 12.

Die zweite Art der Untersuchungen, welche sich auf 40 Kinder erstreckte, wurde in folgender Weise ausgeführt: Vor Beginn hielt der Direktor der Schule an die Kinder eine Ansprache, in welcher er sie anspornte, sich die größte Mühe zu geben. Den Kindern wurden die Ergebnisse mit lauter Stimme mitgeteilt. Außerdem wurde jedes Kind noch wiederholt vom Direktor und den Untersuchern zu gesteigerter Kraftentfaltung angespornt. Durch diese Ermunterung wurden die Resultate gegenüber dem ersten Versuchsmodus um ein Siebentel gebessert, und besonders zeigte sich, daß der erste Typus seltener wurde. Die jungen Leute aus dem Lehrerseminar ließen die Autoren zehnmal abwechselnd mit beiden Händen drücken (Dauer $2^1/_2$ Minuten). Auch bei ihnen konnten die oben erwähnten 4 Typen festgestellt werden.

Binet und Vaschide haben ferner den Gesichtsausdruck der Versuchspersonen beim Drücken am Dynamometer durch Photographien und Notizen studiert. Der Kopf ist auf die Seite geneigt, der Körper gebeugt, die Hand-, mitunter auch die Arm- und die Gesichtsmuskulatur zittern,



besonders dann, wenn lange gedrückt wird, die andere Hand macht Mitbewegungen, der Mund ist geschlossen, die Unterlippe mitunter zerbissen, die Pupille oft erweitert. Das Lächeln der Kinder ist zu erklären als Ausdruck der Muskelermüdung oder als Schamgefühl. Man kann zwei Gruppen bilden; die eine bleibt beim Drücken ziemlich ruhig, die andere zeigt heftige Körperbewegungen und lebhaften Gesichtsausdruck. „Wir können den Schluß ziehen, daß die Kinder, welche beim Drücken des Dynamometers einen lebhaften, selbst grimassierenden Gesichtsausdruck zeigen, weniger stark sind als diejenigen, deren Gesicht ruhig bleibt, oder einen weniger lebhaften Ausdruck darbietet." Es ist interessant, daß mit dem Dynamometer auch derart eingehende Untersuchungen gemacht sind. Zur allgemeinen Einführung empfehlen sie sich nicht. Nur solche Methoden sind für Massenuntersuchungen geeignet, welche ein möglichst schnelles Arbeiten gestatten, weil ja dafür (insbesondere in den Schulen) eine nur knapp bemessene Zeit gewährt werden kann. Läßt man aber nur mehrere Male hintereinander drücken, so gehen sie mindestens ebenso schnell vonstatten wie Messungen des Körpergewichtes oder der Körpergröße, jedenfalls schneller als Messungen des Unterarmumfanges, insbesondere dann, wenn man den Oederschen Zirkel zur Messung des Fettpolsters benutzt. Messungen am Dynamometer können ausgeführt werden, ohne daß die zu untersuchende Person Schuhe oder Überrock abzulegen oder eine bestimmte Haltung einzunehmen braucht. Es wäre sehr erfreulich, wenn sich die Methode bewähren sollte, und dieser Untersuchung dient die nachfolgende Arbeit.

Ausführung der Untersuchungen.

Bei meinen Untersuchungen legte ich nicht Wert darauf, eine möglichst große Anzahl von Personen auszuwählen, wohl aber kam es mir darauf an, aus verschiedenen Gesellschaftsschichten eine Anzahl von Gruppen zur Untersuchung herauszugreifen; zu diesem Zwecke sind die Schulen besonders gut geeignet.

Es wurden von mir untersucht:

1. Die Schule im Dorfe Quednau, etwa 7 km von Königsberg (87 Knaben, 81 Mädchen). Die Eltern dieser Kinder arbeiten teils auf dem Lande, teils in der Stadt. Wegen der Nähe der Großstadt ist Quednau nicht als eine Landschule zu betrachten (Mitte April).

2. Die Schule im Fischerdorf Schaaksvitte, 31 km nördlich von Königsberg am Haff, der Typus einer reinen Landschule (94 Knaben, 84 Mädchen, Ende April).

3. Die Knabenvolksschule auf dem Sackheim, dem Arbeiterviertel Königsbergs; sie wird fast ausschließlich von Arbeiterkindern besucht (571 Knaben; Mai bis Juni).

4. Das Friedrichskollegium (Gymnasium in Königsberg) 289 Knaben; Mai bis Juni).

5. Die Arbeiterinnen der Zigarettenfabrik Yenidze (64).

6. 31 Studenten.

Im ganzen 1301 Personen.

Über die in Betracht kommenden Volksstämme der Umgebung Königsbergs sei folgendes bemerkt:

Den Grundstock der Bevölkerung bilden die Preußen und Littauer, welch letztere sich schon sicher aus zweierlei Elementen nämlich blonden und dunkelhaarigen zusammensetzen. Zwischen Preußen und Littauern ist kein Unterschied in der Körperbeschaffenheit. Eine geringere Rolle spielen Letten (Kuren, finnisch-livischer Abstammung) auf der Nehrung und der Meeresküste des Samlandes und der Haffküste. Dazu kommen noch die Sudauren (Jadwiger), die 1280 aus dem heutigen Gouvernement Suwalki in das nordwestliche Samland (Gegend von Heiligencreutz) einwanderten (diese letzteren kommen für die Orte unserer Untersuchung nicht in Betracht). Später wanderten in sehr großer Zahl die Deutschen ein und zwar aus allen Teilen des Reiches. Auch Polen finden sich in nicht unbeträchtlicher Zahl; dazu kommen Einwanderer aus allen Gegenden, wie in jeder Hafenstadt.

In den untersuchten Ortschaften wiegen in Schaaksvitte und Quednau die Preußen und Littauer (27) bei weitem vor, dazu kommen im ersteren Orte Letten. In der Stadt ist eine Mischung aller erwähnten Volksstämme eingetreten; das deutsche Element wiegt vor. Im Sackheim hat sich die ursprüngliche Bevölkerung vielleicht länger erhalten, da es bis vor hundert Jahren noch ein Dorf war; doch pflegt ja der häufige Wohnungswechsel des Proletariats eine schnelle Vermischung herbeizuführen.

Die Untersuchungen fanden im Frühjahr 1914 statt. Als Tageszeit wurde nach Möglichkeit der Vormittag gewählt. Die Schulen wurden während der Turnstunden am Vormittag untersucht, die Arbeiterinnen während der Arbeitszeit am Vormittag und Nachmittag, die Studenten am Nachmittag.

Es wurden jedesmal 3 bis 4 Schüler aufgerufen, während die Lehrer die anderen beschäftigten, wobei jedoch körperlich anstrengende Übungen, z. B. Turnen an Geräten und Laufen, vermieden wurden, um die Resultate nicht durch Erschöpfung zu beeinflussen. Es wurden gewöhnliche Tage gewählt, um nicht durch besondere Ergebnisse das Resultat un-



günstig zu gestalten. Die Untersuchung einer einzelnen Person dauerte durchschnittlich 2 Minuten, da zwei Präparatorinnen des hygienischen Institutes einen Teil der Arbeit übernahmen.

Diese geschah in folgender Weise:

Zunächst wurde nach Namen, Alter, Religion, Anzahl der Geschwister und Stand des Vaters gefragt. Die Anzahl der Geschwister und der Stand des Vaters geben eine Vorstellung von der Umgebung, in der die zu untersuchende Person aufwächst oder sich befindet. Nach der Religion wurde gefragt, um einen Vergleich zwischen christlichen und jüdischen Schulkindern zu ziehen. Ich mußte jedoch aus Gründen, die der Krieg mit sich brachte, auf die Untersuchung von Kindern der jüdischen Religionsschulen verzichten. Alsdann wurde Körpergröße und Körpergewicht, der Umfang der Unterarme, die Druckkraft beider Hände am Dynamometer gemessen.

Die Bestimmung der Körpergröße geschah in der Volksschule mit Hilfe eines Holzgestelles, wie es beim Militär im Gebrauche ist. Bei allen anderen Messungen stand mir eine solche Vorrichtung nicht zur Verfügung. In diesem Falle wurde an der Wand eine Strecke von 100 und 150 cm abgemessen; der zu Untersuchende stellte sich mit geschlossenen Füßen, ohne Schuhe in möglichst aufrechter Körperhaltung an die Wand, worauf sich die Größe mit Hilfe eines Lineals, welches in Kopfhöhe senkrecht zur Wand gehalten wurde, ablesen ließ. Nur bei den Studenten und Gymnasiasten wurde aus äußeren Gründen auf das Ausziehen der Schuhe verzichtet.

Das Gewicht wurde mit einer Jarasowage bestimmt, welche billig und leicht transportierbar ist. Sie wurde jedesmal vor Untersuchung einer Schule mit Hilfe eines Gewichtes auf ihre Richtigkeit geprüft. Die Wägung geschah ohne Schuhe (mit Ausnahme der Studenten und Gymnasiasten) und bei den Knaben nach Ablegung des Überrockes. Ebenso sind fast alle anderen Untersucher vorgegangen (28), so daß die Zahlen gut vergleichbar sind.

Der Druck am Dynamometer geschieht mit der Muskulatur der Hohlhand und den Beugern des Vorderarmes. Zum Zwecke der Messungen erschien mir diejenige Stelle am geeignetsten, welche am oberen Drittel des Unterarmes als Muskelwulst deutlich erkennbar ist. Nun ist zwar für den Oberschenkel ein besonderer Meßapparat von Maas (29) angegeben. Er benutzt an Stelle des Bandmaßes einen Apparat, welcher aus einem graduierten Metallstab besteht, an welchem ein verschiebbares Meßband befestigt ist. An dem Ende des Bandes befinden sich Gewichte, welche dasselbe stets in gleicher Spannung halten. Dieser Apparat ist für die

Messung des Unterarmes jedoch nicht verwendbar. In seinem Buche: „Die Untersuchung und Begutachtung der Invalidenrentenanwärter" sagt W. Stempel (30. S. 41): „Die Vorderarme sind zweckmäßig an ihrer stärksten Stelle, also dicht unterhalb des Ellenbogengelenkes, zu messen." Diese Angabe genügt jedoch nicht. Es ist bei den Messungen darauf zu achten, daß die Muskeln nicht angespannt werden. Ferner kommt es darauf an, daß das Meßband lose und möglichst an derselben Stelle angelegt wird. Gewöhnlich genügt es, ein geeichtes Zentimetermaß lose und möglichst gleichmäßig um den Unterarm herumzulegen, durch Hin- und Herschieben ist die umfangreichste Partie leicht zu bestimmen. In seltenen Fällen macht die Bestimmung der Stelle, an der der Unterarm den größten Umfang hat, durch den Anblick allein Schwierigkeiten, weil man gelegentlich zwei Wülste findet. In diesen Fällen verfährt man folgendermaßen: Man verbindet das Olecranon mit dem Proc. styl. ulnae bei nach außen rotiertem Unterarm und teilt diese Linie in 6 Teile. Die Grenze des oberen ersten und zweiten Sechstels entspricht der stärksten Stelle des Unterarmes, wie man sich leicht durch Nachmessen überzeugen kann. Nun könnte man einwenden, daß die Messung des Unterarmumfanges mit dem Zentimetermaß allein nicht genüge. Die Dicke der Haut stellt wohl nur eine geringe Fehlerquelle dar. Anders verhält es sich mit dem Fettpolster. Oeder (6) hat einen besonderen Zirkel angegeben, mit welchem man das Fettpolster des Bauches messen kann. Es kommt darauf an, den Zirkel möglichst an derselben Stelle, dicht am Nabel, und mit gleichbleibendem Fingerdruck anzusetzen und dabei eine Falte der Bauchhaut in möglichst gleicher Spannung aufzuheben. Oeder gibt selbst zu, daß diese Messungen nicht absolut genau sein können, doch dürften die Fehler für seine Zwecke nicht in Betracht kommen. Nun finden sich zwar größere Fettablagerungen in normaler Weise an der Brust, am Bauch, am Gesäß, am Oberarm und Oberschenkel, aber nicht am Unterarm. Das lehrt ja bereits der bloße Anblick. Außerdem entwickelt sich das Fettpolster besonders deutlich erst nach der Pubertät. Bei einer kleinen Anzahl von Schülern, die ich untersuchte, ergab die Fettpolstermessung mit dem Oederschen Zirkel in der Tat nur einen Ausschlag von wenigen Millimetern, die jedoch bei Massenuntersuchungen nicht in Betracht kommen. Ich habe daher von der Fettpolstermessung Abstand genommen.

Die Messungen mit dem Dynamometer geschahen unter Beobachtung der von Binet und Vaschide (26) gegebenen kritischen Vorschriften.

1. „Das Instrument ruft in der Hand einen Druckschmerz hervor, welcher die Versuchsperson hindert, die ganze Körperkraft anzuwenden." Dieser Versuchsfehler läßt sich nach Möglichkeit vermeiden dadurch, daß

man gut passende Dynamometer von verschiedener Größe verwendet. Außerdem wurden die zu Untersuchenden aufgefordert, die Ringe von den Fingern zu ziehen.

2. „Manche Individuen schwitzen sehr stark; sie können daher nicht das Maximum der Druckkraft erreichen.“ Dieser Fehler läßt sich leicht dadurch vermeiden, daß man hin und wieder das Dynamometer mit einem trockenen Tuche abwischt.

3. „Nicht jeder versteht es, das Instrument richtig anzufassen, so daß sich Unterschiede bis zu 10 kg (!) ergeben.“ Selbstverständlich ist es erforderlich, jedesmal vor Beginn eines Versuches den Gebrauch des Dynamometers genau auseinanderzusetzen. Bei den kleineren Schülern war es sogar erforderlich, jedem einzelnen die Handhabung zu zeigen. Manche Personen erreichen nicht das Maximum ihrer Kraft, entweder aus Unkenntnis mit dem Gebrauch des Instrumentes oder aus Furcht oder Unruhe. Dies zeigte sich besonders deutlich bei den kleinsten Schülern. Es gelang sehr oft, durch gütliches Zureden und Anspornen von seiten des Lehrers die Resultate zu verbessern. Außerdem benutzte ich zwei verschiedene Dynamometer, ein größeres und ein kleineres, denn es ist von Wichtigkeit, daß das Instrument gut gefaßt wird. Der Druck erfolgt am besten mit einem plötzlichen Ruck des nach unten gehaltenen Armes, wobei darauf zu achten ist, daß die Hand keinen Stützpunkt (am Tische oder an den Kleidern) findet.

4. „Man weiß nicht, welche Muskeln beteiligt sind.“ Das Resultat ist abhängig von dem Zusammenarbeiten verschiedener Muskeln.

5. „Die Ermüdungskurve für eine bestimmte Muskelgruppe kann man nicht erhalten. Die eine Muskelgruppe arbeitet, während die andere sich ausruht.“ Diesem Übelstand halfen Binet und Vaschide ab, indem sie die Versuchspersonen vorher an den Ergographen setzten. Die unter 4. und 5. angegebenen kritischen Bemerkungen der Autoren spielen wohl in der Psychologie eine Rolle, aber nicht bei Massenuntersuchungen, welche die Körperkraft im allgemeinen erhärten sollen.

6. „Schwache Muskelkraft wirkt nicht auf das zu wenig elastische Instrument.“ Diese Tatsache war für meine Untersuchungen bedeutungslos, weil es mir ja darauf ankam, nicht den geringsten, sondern im Gegenteil den größten Ausschlag des Dynamometers zu erzielen.

7. Es ist nicht möglich, mehrmals unmittelbar hintereinander zu drücken. Der Zeiger muß jedesmal zurückgestellt werden, unterdessen können sich die Muskeln ausruhen.

Die Messungen am Dynamometer geschahen in der Weise, daß mit der rechten und linken Hand abwechselnd gedrückt wurde. Die Kinder



aus Quednau und Schaaksvitte und die Arbeiterinnen ließ ich fünfmal hintereinander drücken, Gymnasiasten dreimal, wobei in der Tabelle II nur das höhere Ergebnis der beiden ersten angegeben ist, und die Volksschüler und Studenten nur zweimal. Oft wird beim ersten oder zweiten Male das Maximum erreicht, jedoch nicht immer. Die Unterschiede sind nicht unwesentlich, wie ein Vergleich von Tabb. II und III zeigt. Pausen wurden nur so weit gemacht, als Zeit zum Zurückschieben des Zeigers notwendig war. Außerdem wurde darauf geachtet, daß jedesmal mit einem Ruck möglichst kräftig gedrückt wurde, ohne daß die zu untersuchende Hand einen Gegenstand berührte, der einen Stützpunkt hätte bieten können (Kleider, Tisch). Auch das Komitee der British Association (35) empfiehlt das Dynamometer von Collin. Mit ihm soll mit jeder Hand abwechselnd dreimal gedrückt werden. Die höchste Zahl ist zu notieren.

Jedesmal vor Beginn einer Untersuchung in einer Schule wurden die Dynamometer mittels eines Gewichts auf ihre Genauigkeit geprüft. Bemerkenswert ist, daß sich eine wesentliche Veränderung nicht ergab. Im allgemeinen boten die Untersuchungen keine Schwierigkeiten, indem die Versuchspersonen die Kraftprobe am Dynamometer nach vorheriger Erläuterung richtig ausführten. Für die kleinsten Schüler war selbst das kleine Dynamometer in mehreren Fällen noch zu groß, so daß es nicht gut gefaßt werden konnte. Ein großer Teil der kleinen Mädchen, aber auch der Knaben, hatte vor den Untersuchungen Angst; sie fingen an zu weinen, und es bedurfte allen pädagogischen Geschickes seitens der Lehrer, um sie den Untersuchungen geneigt zu machen. Eine große Anzahl von Arbeiterinnen ließ die Messungen nur mit Widerwillen an sich vornehmen; einige protestierten lebhaft in Ausdrücken, die an Deutlichkeit nichts zu wünschen übrig ließen, teils weil sie ihre Zeit, da sie auf Akkord arbeiteten, nicht opfern wollten, und teils weil sie befürchteten, daß die Fabrikleitung sie auf ihre Tüchtigkeit hin prüfen wollte. Ich möchte daher auf die bei diesen Personen erhaltenen Resultate kein besonderes Gewicht legen.

Allgemeine Körperbeschaffenheit der Untersuchten. — Bevor die Ergebnisse der Messungen am Dynamometer besprochen werden, soll die Körperkonstitution, durch Größe und Gewicht beurteilt, in Kürze betrachtet werden. Zum Vergleich seien die Normalzahlen von Camerer (31) angeführt.

Die Gymnasiasten übertreffen alle anderen Schüler bedeutend an Körpergewicht. Sie wiegen durchschnittlich 2 bis 3 kg mehr, als sich aus Camerers Zahlen ergibt, was teilweise die Kleidung ausmachen dürfte. Sie sind aber in jedem Alter schwerer als sämtliche von Samosch



Tabelle I.

Gewicht.

	Knaben								Mädchen						
Lebensjahr	Nach Camerer	Friedrich-Colleg	Quednau	Schaaksvitte (Perl)	Sackheim	Königsberger Volksschüler nach Ascher	Schaaksvitte (Schlake)	Samland Görner	nach Camerer	Quednau	Schaaksvitte (Perl)	Schaaksvitte (Schlake)	Samland Görner	Königsberger Volksschüler nach Ascher	Lebensjahr
6	20·5	21·8	18·6	—	21·1	20·2	20·9	20	19	19·6	—	19·5	19	19·1	6
7	23	26·7	22·6	23·7	22·1	21·8	20·7	21·5	21	20	21·4	22	21·2	21·3	7
8	25	28	24·7	24·4	23·6	23·7	24·8	24	23	23·3	24·7	23·9	22·2	23·5	8
9	27·5	28·8	27·4	26·8	26	26·0	26	25·2	25	26·6	26·8	25	23·4	25·0	9
10	30	31·4	29	28·5	28·6	28·0	28·6	28·3	27	27·2	27·4	28	26·3	27·8	10
11	32·5	34·3	31·9	29·5	30·3	31·1	30·8	31·3	29	33·4	30·6	29	30·4	31·2	11
12	35	39·8	35·8	34·3	32·9	33·8	31·5	32·5	32	36·4	33·2	33	32	35·3	12
13	37·5	41·5	40·2	35·4	36	36·7	37	39·8	37	38·1	41·3	40	37·3	38·5	13
14	41	47·2	35	36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	45	49·9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	50	57·8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	56	61·2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	60	66·3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Länge (wo nötig 2 cm abgezogen).

Lebensjahr	Nach Camerer	Friedrich-Colleg	Quednau	Schaaksvitte (Perl)	Sackheim	Königsberger Volksschüler nach Ascher	Schaaksvitte (Schlake)	Samland Görner	nach Camerer	Quednau	Schaaksvitte (Perl)	Schaaksvitte (Schlake)	Samland Görner	Königsberger Volksschüler nach Ascher	Lebensjahr
6	109	113	108	—	112·1	110·0	114·5	113·7	107	110·1	—	110·6	110	110	6
7	115	122·6	118	116·2	116·2	115·0	118·1	118·7	113	110·5	113·7	118	118	116	7
8	120	126	121	120·3	119·7	120·0	122	123·6	118	120·5	120	121	120·5	120	8
9	125	131·2	126·2	124·4	125	116·0	125	126·6	123	126·5	126	125	124	123	9
10	130	132·4	126·4	129·6	130·7	129·0	131	131·8	128	128·2	127·4	130	129·7	129	10
11	135	140·6	135·7	131·6	136	135·0	135	136·5	133	138·2	136·7	134	137·1	135	11
12	140	150·7	136·6	137·4	139·8	139·0	137	139·5	139	141·3	138·9	142	138·3	140	12
13	145	151·1	151·2	140·1	144·8	143·0	143	145·8	153	140·5	144·6	152	145·6	145	13
14	151	158·7	—	145·5	151·8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	157	161·5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	164	167·9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17	168	174·1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
18	170	171·6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

angeführte mit Kleidern gewogene Schulkinder Deutschlands (28). Die Knaben aus Quednau haben ziemlich genau das Normalgewicht. Die Knaben aus Schaaksvitte sind im gleichen Alter noch etwas leichter, während die Sackheimer etwa so schwer sind wie die Schaaksvitter. Die

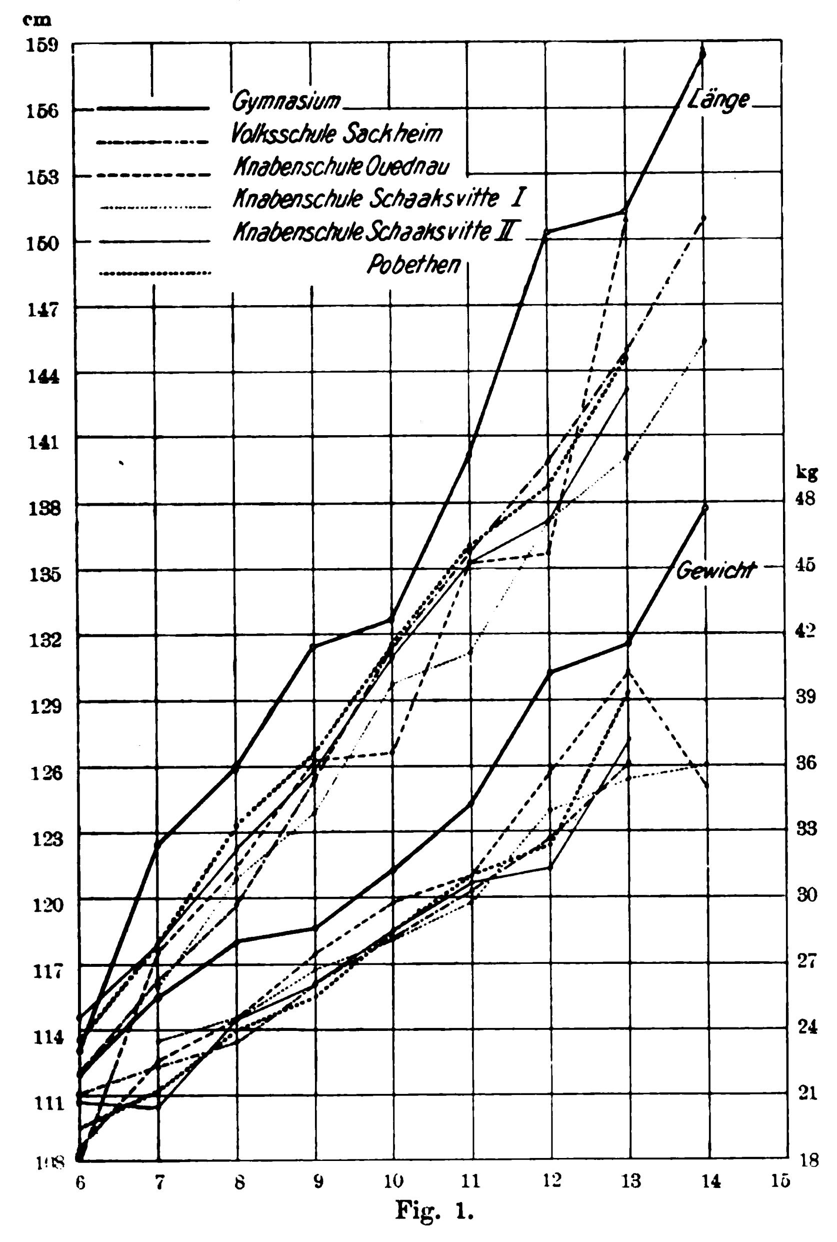


Fig. 1.

Mädchen aus Quednau und Schaaksvitte haben durchweg ein höheres Gewicht als das Normalgewicht.

Auch hinsichtlich der Körperlänge sind die Gymnasiasten allen anderen weit voraus, auch den Kindern Camerers. (Da die Größe der Gymnasiasten mit Schuhen bestimmt wurde, habe ich 3 Schüler in ver-



schiedenem Alter mit und ohne Schuhe gemessen und die gefundene Differenz von 2 cm in Abzug gebracht.) Die Knaben aus Quednau haben ungefähr die Camererschen Normalmaße, die Knaben aus Schaaksvitte sind ebenfalls bis zum 10. Lebensjahre normal groß und blieben dann hinter den anderen zurück. Die Sackheimer haben fast genau die Normalgröße.

Zum Vergleich seien noch die Zahlen beigefügt, die früher Ascher (32) an 14000 Volksschulkindern sowie vor kurzem (Dezember 1915) Schlake (33) in Schaaksvitte und Görner (34) in Pobethen im Samlande gefunden haben. Es muß zwar darauf aufmerksam gemacht werden, daß sie in einem anderen Monat ermittelt sind. Trotzdem stimmen sie mit den meinigen gut überein. Insbesondere zeigt sich, daß die niederen für die älteren Schaaksvitter Kinder von mir gefundenen Zahlen nur auf einem Zufall beruhen. Nur die 13 jährigen, von Schlake gemessenen Kinder (die meinen etwa 11 jährigen entsprechen) sind hier auffallend kleiner.

Das durch die Messungen der Knaben gefundene Ergebnis ist sehr interessant. — Vergleichende Untersuchungen an Gymnasiasten und Volksschülern wurden schon in vielen Städten vorgenommen und hatten stets das Ergebnis, daß die ersteren größer und schwerer waren. Man schob dies auf die sozialen Verhältnisse und erklärte es mit Unterernährung. Hier sind nun zum ersten Male auch Landschulkinder untersucht worden, die, wie der Augenschein und eine Beurteilung der lokalen Verhältnisse ergab, gut ernährt waren, und trotzdem waren auch sie den Gymnasiasten unterlegen und den Landschulkindern etwa gleich.

Mehrere Möglichkeiten sind gegeben: Entweder gehören die Stadtkinder sämtlich der gleichen Rasse an, und die Volksschüler sind hier unterernährt und haben nur noch Länge und Gewicht der Kinder einer kleineren Rasse (Litauer), oder die Stadtvolksschulkinder gehören wie die Landvolksschulkinder der kleineren Rasse an oder einer Vermischung der kleineren und größeren.

Es könnte aber auch noch eine andere Ursache vorliegen. — Seit Quételet wissen wir, und zahlreiche Untersuchungen haben es bestätigt, daß bei einer Bevölkerung, die seit längerer Zeit in der Stadt wohnt, die Körperlänge zunimmt. Die Ursache ist ebensowenig bekannt wie die der Ausbildung des Yankeetypus in Gesicht und Gestalt bei Einwanderern in Amerika und Australien. Man könnte also auch annehmen: die Gymnasiasten haben die richtige Körperlänge; auch die Sackheimer Kinder sollten, selbst aus einer kleinen Rasse stammend, als Stadtkinder größer sein als die Landkinder; daß sie es nicht sind, kann nur mit Unterernährung erklärt werden. Auf die Namen ist kein Gewicht zu legen. Auch in den



Dörfern mit typisch litauisch-preußischer Bevölkerung sind sie ganz überwiegend deutsch.

Es fragt sich nun, ob hier Messungen mit dem Dynamometer Auskunft geben können.

Tabelle II.

Druckkraft (zweimaliges Drücken).

Alter Knaben	Friedrich-Colleg	Knabenschule Schaaksvitte	Volksschule Sackheim	Knabenschule Quednau	Schaaksvitte Dez. 1915 nach Schlake	Studenten	Mädchen der Zigarettenfabrik Yenidze
6	9·7	—	8·6	8·1	8·8	—	—
7	14·1	10·0	9·6	10·7	9·8	—	—
8	14·9	12·4	10·2	10·9	13·7	—	—
9	15·3	13·3	12·1	13·0	12·8	—	—
10	15·8	15·8	14·9	15·1	16·5	—	—
11	18·5	16·6	16·6	18·4	18·8	—	—
12	21·1	20·7	18·3	19·1	18·5	—	—
13	23·5	21·6	20·1	23·2	23·6	—	—
14	27·1	—	24·1	—	—	—	15
15	31·2	—	—	—	—	—	19·8
16	35·5	—	—	—	—	—	20·8
17	36·3	—	—	—	—	—	18·5
18	37·6	—	—	—	—	—	21·4
19	—	—	—	—	—	—	21·2
20	—	—	—	—	—	—	22
21	—	—	—	—	—	40·6	23·4
22	—	—	—	—	—	46·5	22·5
23	—	—	—	—	—	47·8	16·6
24	—	—	—	—	—	44·8	18·5
25	—	—	—	—	—	46·5	22
26	—	—	—	—	—	37·5	18·5
27	—	—	—	—	—	43	—
28	—	—	—	—	—	57	16·5
32	—	—	—	—	—	28	—
33	—	—	—	—	—	36	—
35	—	—	—	—	—	55·5	—

Bei den Mädchen aus Schaaksvitte, Tab. III, (5 mal) war die geringste Druckkraft im Alter von sieben Jahren links 8·6, rechts 8·9 kg, die höchste mit dreizehn Jahren links 18·5 und rechts 20·1 kg. Bemerkenswert ist, daß zwischen der Druckkraft der rechten und linken Hand kaum ein Unterschied besteht. Mit zwölf Jahren ist die Druckkraft in der linken Hand um 0·1 kg höher.

Die Mädchen aus Quednau haben mit sechs Jahren die geringste Druckkraft links 7·7 und rechts 8·1 kg, die größte mit dreizehn Jahren links 17·8, rechts 18·2 kg. Die Druckkraft ist an beiden Händen in allen

Altersstufen nahezu gleich. Nur mit zwölf Jahren übertrifft, wie auch bei den Mädchen aus Schaaksvitte, die linke Hand die rechte um 0·1 kg an Druckkraft.

Bei den Arbeiterinnen ist die Druckkraft rechts größer als links, ausgenommen im 17. Lebensjahre (Durchschnittszahl bei 10 Untersuchten links 19, rechts 18·5 kg). Im Durchschnitt war ihre Druckkraft im Alter von 14 bis 28 Jahren links 18·1, rechts 19·8 kg; d. h. sie haben ungefähr dieselbe Druckkraft wie die 13jährigen Mädchen aus Schaaksvitte.

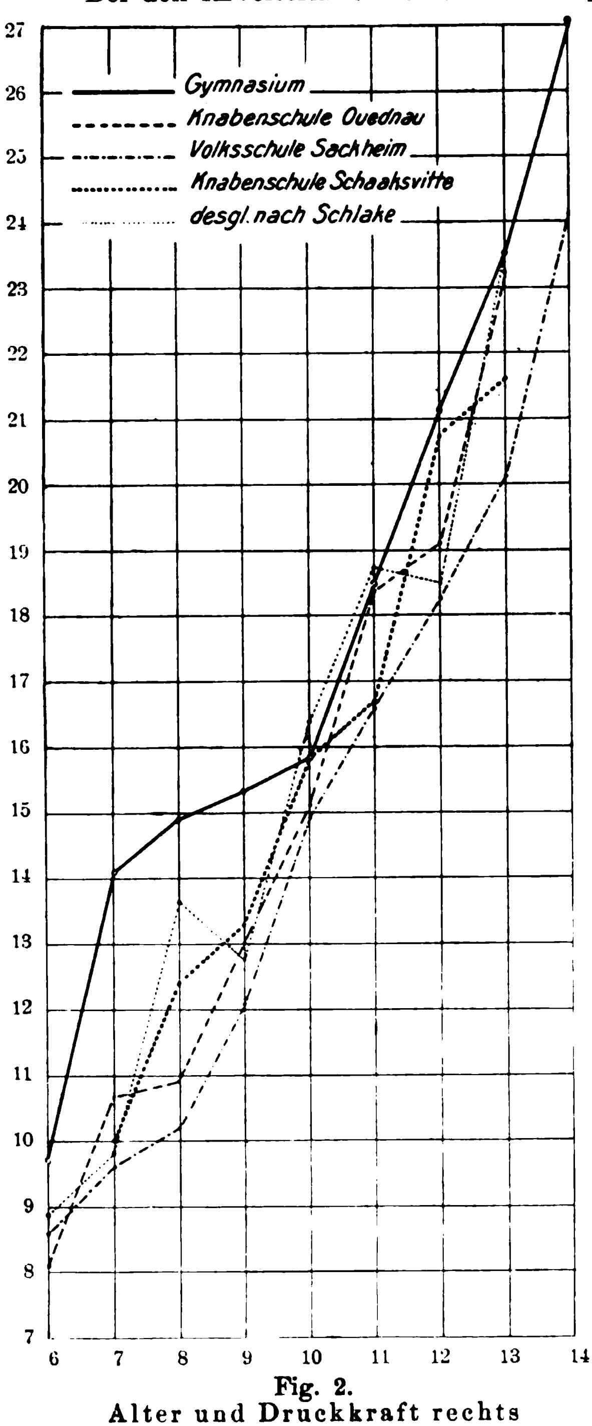


Fig. 2.
Alter und Druckkraft rechts
bei zweimaligem Drücken.

Die Knaben aus der Schule zu Quednau (2 mal) zeigen eine Druckkurve, welche vom sechsten bis dreizehnten Lebensjahre allmählich ansteigt. Die geringste Kraft im sechsten Jahre rechts 8·1 kg, die größte rechts 23·2 im dreizehnten Jahre. Im zehnten Jahre übertrifft die rechte Hand die linke an Druckkraft um 1·6 kg, im dreizehnten um 3·3 kg. In den übrigen Jahren besteht zwischen rechts und links ein Unterschied von nur 0·5 kg oder weniger.

Die Druckkurve der Knaben aus Schaaksvitte ist fast identisch mit der obigen. Die geringste Kraft ist im Alter von sieben Jahren und rechts 10·0 kg, die größte im vierzehnten Jahre rechts 27·6 kg. Im Alter von zwölf Jahren übertrifft die rechte Hand die linke an Druckkraft um 3·9 kg. In allen anderen Jahren besteht zwischen rechts

und links ein Unterschied von fast genau 1 kg zugunsten der rechten Hand.

Dasselbe gilt für die im Dezember 1915 von Schlake (34) untersuchten Kinder in Schaaksvitte. Die Zahlen von Görner (35) können nicht herangezogen werden; sie sind viel höher, da sie mit einem anders konstruierten Dynamometer ermittelt sind.

Tabelle III.

Druckkraft (fünfmaliges Drücken).

Alter	Knaben Schaaksvitte	Knaben Quednau	Mädchen Schaaksvitte	Mädchen Quednau
6	—	8·1	—	8·1
7	11·6	10·8	8·9	9·0
8	12·7	11·7	11·2	8·9
9	14·0	13·5	12·3	11·5
10	16·4	16·2	12·4	12·6
11	17·4	19·2	14·8	13·9
12	22·6	19·8	15·3	16·6
13	21·6	23·2	20·1	18·2

Die Gymnasiasten haben wohl eine etwas größere Körperkraft als die Landschüler. Die geringste Druckkraft ist mit sechs Jahren links 9, rechts 9·4 kg, die größte mit $16^1/_2$ Jahren links und rechts 41·5 kg. Dabei bestanden zwischen der linken und rechten Hand bedeutende Unterschiede, in einem Falle bis 5 kg. Differenzen von 1 bis 2 kg waren nichts Seltenes. In sechs Fällen ist die linke Hand stärker als die rechte. Die Einzelfälle würden an sich keine Besonderheit darbieten, da ja Personen, welche viel Sport treiben, sehr wohl in der linken Hand mehr Kraft besitzen können als in der rechten. Die Gymnasiasten sagten selbst, daß sie viel Sport treiben. Auffallend war dagegen, daß bei 17 Schülern im Alter von 9 Jahren die Druckkraft in der linken Hand 15·4 beträgt, in der rechten dagegen weniger (15·2 kg). In fünf Fällen war die Druckkraft in beiden Händen gleich.

Die Druckkurve der Studenten ist stark zackig, da nur wenige Messungen vorgenommen wurden. Sie haben die geringste Druckkraft im Alter von 21 Jahren, nämlich links 38 und rechts 40·6 kg. Die höchste Druckkraft wurde erreicht mit der linken Hand im Alter von 22 Jahren (43 kg), mit der rechten im Alter von 28 Jahren (57 kg). In einem Falle allerdings erreichte ein 35 jähriger Student mit der linken Hand 58 kg. Mit 26 Jahren war die Druckkraft in der linken Hand stärker als in der rechten, links 41, rechts 37·5 kg. Sonst übertraf die rechte Hand die

linke um durchschnittlich 3 bis 5 kg. Mit 27 Jahren war die rechte Hand um 10 kg stärker als die linke, mit 28 Jahren sogar um 21 kg. Natürlich sind solche Unterschiede nur als Ausnahmefälle zu betrachten.

Die Sackheimer Volksschüler haben die geringste Druckkraft im Alter von sechs Jahren links 8, rechts 8·6 kg, die größte mit vierzehn Jahren links 22·6, rechts 24·1 kg. Mit $8^1/_2$ Jahren ist die linke Hand um 2·5 kg stärker als die rechte. In allen anderen Lebensjahren übertrifft die rechte Hand die linke an Druckkraft um durchschnittlich 1 bis 2 kg.

Wie sich aus dem beigefügten Diagramm ergibt, sind die Stadtvolksschüler den Gymnasiasten und Landschülern an Druckkraft durchweg unterlegen, und man könnte sich, wenn hier weitere Zahlen vorlägen, tatsächlich zu der Annahme einer Unterernährung entscheiden.

Unterarmumfang. Zur exakten Bestimmung war noch der Unterarmumfang gemessen worden.

Tabelle IV.

Alter und Armumfang rechts.

Alter	Gymnasium	Volksschule Sackheim	Knabenschule Quednau	Knabenschule Schaaksvitte	Studenten	Mädchenschule Quednau	Mädchenschule Schaaksvitte	Arbeiterinnen der Zigarettenfabrik Yenidze
6	17·6	17·5	17·5	—	—	17·3	—	—
7	18·8	17·7	17·4	17·5	—	17·4	17·1	—
8	19·2	18·1	18·5	18	—	17·7	17·7	—
9	19·3	18·3	18·8	18·7	—	18·1	18·4	—
10	19·4	19·3	19·3	19	—	18·6	18·5	—
11	20·5	19·8	19·9	19·1	—	19·9	19·1	—
12	21·5	20·4	20·6	20·7	—	20·2	19·8	—
13	21·7	21	21·4	21	—	21·1	21·4	—
14	22·6	22·1	21	20·4	—	—	—	20·6
15	23·5	—	—	—	—	—	—	23
16	24·7	—	—	—	—	—	—	22·6
17	25·1	—	—	—	—	—	—	21·9
18	25·7	—	—	—	—	—	—	23·2
19	—	—	—	—	—	—	—	24
20	—	—	—	—	—	—	—	23
21	—	—	—	—	26	—	—	22·8
22	—	—	—	—	27·8	—	—	23·3
23	—	—	—	—	28·2	—	—	22·2
24	—	—	—	—	27·1	—	—	22·9
25	—	—	—	—	28·6	—	—	23·2
26	—	—	—	—	28·5	—	—	22·6
27	—	—	—	—	26·5	—	—	—
28	—	—	—	—	28·7	—	—	22·4
32	—	—	—	—	24	—	—	—
33	—	—	—	—	26·1	—	—	—



Die Mädchen aus Quednau und Schaaksvitte haben in allen Altersstufen nahezu denselben Unterarmumfang, wobei zwischen links und rechts kein wesentlicher Unterschied besteht. Die Arbeiterinnen haben im Durchschnitt einen Armumfang von 22·7 cm, ohne wesentlichen Unterschied zwischen rechts und links. Sie zeigen keine jährliche Zunahme des Unterarmumfanges mehr.

Der Umfang des rechten Unterarmes ist bei den Knaben aus Quednau um durchschnittlich 0·5 cm größer als der des linken. In allen Altersstufen findet eine ziemlich regelmäßige Zunahme um 0·5 cm statt, so daß das Diagramm eine fast gerade Linie bildet. Bei den anderen Schülern läßt sich diese Regelmäßigkeit nicht feststellen.

Die Knaben aus Schaaksvitte haben einen etwas geringeren Armumfang als die Quednauer, ohne eine regelmäßige jährliche Zunahme zu zeigen. Der Umfang ihres rechten Armes ist durchschnittlich etwa um 0·5 cm größer als der des linken.

Die Sackheimer haben in gleichem Alter etwa denselben Armumfang wie die Schaaksvitter und einen etwas geringeren wie die Quednauer, wobei der rechte Arm um etwa 0·3 cm dicker ist als der linke.

Die Gymnasiasten haben den größten Armumfang und werden in keinem Jahr von den anderen erreicht. Der rechte Arm ist im Durchschnitt um 0·3 cm dicker als der linke; nur im Alter von 7 Jahren ist der linke Arm (bei 4 Untersuchten) um 0·2 cm dicker als der rechte.

Bei den Studenten findet eine regelmäßige jährliche Zunahme des Armumfanges nicht statt, weil ja in diesem Alter das Wachstum des Organismus überhaupt abgeschlossen ist. Der rechte Unterarm ist bei ihnen um einen ganzen Zentimeter dicker als der linke, eine bemerkenswerte Tatsache!

Vergleicht man diese Zahlen insbesondere nach graphischer Darstellung, so findet man: In jedem Alter haben die Gymnasiasten den bedeutendsten Armumfang. Dagegen zeigt sich bei den Volksschulkindern in Stadt und Land kein sehr wesentlicher Unterschied.

Um diese mit dem obigen Befunde schlecht übereinstimmende Tatsache zu erklären, wurden nunmehr die Kinder der gleichen Schule mit demselben Armumfang ohne Rücksicht auf das Alter nach ihrer Druckkraft zusammengestellt. Dabei ergab sich, was sich schon aus den vorigen Tabellen vermuten ließ:

Einer bestimmten Dicke des Unterarmes entspricht nicht bei allen Kindern die gleiche Druckkraft, sondern es zeigen sich, wenn auch geringe, Verschiedenheiten wohl zum kleinsten Teil deshalb, weil die Handmuskulatur anders entwickelt sein kann als die Unterarmmuskulatur.

Die Gymnasiasten haben bei gleichem Umfang ungefähr die gleiche Druckkraft. Von ihnen heben sich die Stadtvolksschulkinder deutlich ab, indem die Druckkraft geringer ist.

Der Abstand ist jedoch, wie man besonders bei graphischer Darstellung sieht, viel geringer als beim Vergleich von Alter und Druckkraft. — Daraus ergibt sich, daß die große Verschiedenheit der dynamometrischen Leistung von Stadt- und Landschulkindern nicht allein auf einer geringeren Dicke des Unterarmes beruht, sondern daß noch ein anderer Faktor mitspielt. Es könnte sein, daß der Muskel chemisch etwas anders zusammengesetzt (wasserreicher) ist, es könnte aber auch sein, daß der Impuls geringer ist. Für die Wichtigkeit des Impulses spricht die oben erwähnte Tatsache, daß an Tagen euphorischen Gefühles die Leistung am stärksten ist; für die Messungen in Schulen ist noch besonders wichtig, daß wir durch zahlreiche Untersuchungen (20) wissen, daß Kinder, die schlechter entwickelt sind, auch in ihrer geistigen Leistungsfähigkeit zurückbleiben. Schon der bloße Anblick unserer Stadtvolksschulkinder zeigte, daß sich viele unterernährte darunter befanden.

Unsere Untersuchungen regen jedoch zur Kritik in einer Hinsicht an. Anscheinend haben die früheren Untersuchungen vorausgesetzt, daß die Druckkraft einen direkten Schluß auf die Quantität der Muskelmasse zuließe. Nach unseren Ergebnissen gilt dies nicht im vollen Umfange. Der Impuls und vielleicht auch die Qualität spielen eine äußerst wichtige Rolle.

Dynamometrische Untersuchungen sind also nicht gleich der Messung des Armumfanges einzuschätzen. Sie ergeben in einer Beziehung weniger, in anderer mehr, denn die Muskelmasse ist nicht allein für die Leistungsfähigkeit maßgebend. Im Kampfe siegt nicht der, der die größte Muskelmasse hat, sondern der, der sie anzuwenden versteht. Man wird also am besten bei derartigen Untersuchungen sowohl Armumfang als auch Druckkraft messen.

Die Mädchen hatten bei gleichem Armumfang eine geringere Druckkraft als die Knaben; die Arbeiterinnen eine Druckkraft, die ihrem geringen Armumfang ziemlich genau entsprach.

Sieht man von den immerhin nur geringen Differenzen ab und konstruiert eine Linie, welche die mittlere Druckkraft der Knaben aus diesen 4 Schulen darstellt, so ist, wenn D Druckkraft und U Unterarmumfang bedeutet,

$$D = 2{\cdot}58\,U - 32{\cdot}9.$$

Diese Formel gilt nur für einen Armumfang bis etwa 25 cm, weil alsdann die Kurve steiler verläuft.

Noch eine interessante Tatsache hat sich ergeben. Entsprechend



dem nahezu gleichen Armumfang zwischen links und rechts ist auch die Druckkraft mit der linken und rechten Hand bei den Volksschulkindern fast dieselbe. Anders bei den Studenten. Wie oben bereits gesagt, ist ihr rechter Arm um etwa 1 cm dicker wie der linke, daher ist auch die Druckkraft rechts größer als links. Die Mittelwerte sind: Linker Armumfang 26·6 cm und Druckkraft links 40·2 kg; rechter Armumfang 27·5 cm, Druckkraft rechts 44·7 kg. Aber der Arm ist nicht nur leistungsfähiger, weil seine Muskulatur dicker ist. Zeichnet man nämlich auf eine Tafel, deren Ordinate die Druckkraft und deren Abszisse den Unterarmumfang beiderseits darstellt, so findet man: Von den Volksschulkindern in Stadt und Land wird bei gleichem Umfang des rechten und linken Armes gleich stark gedrückt. Bei den Gymnasiasten aber und besonders bei den Studenten ist die Druckkraft bei Gleichheit des Armumfanges rechts bedeutend größer als links. Hieraus ergibt sich, daß bei gebildeten Personen eine starke Differenzierung zwischen rechts und links stattgefunden hat, welche mit dem Alter fortschreitet, während eine solche Differenzierung bei den städtischen und ländlichen Volksschulkindern nicht zum Ausdruck kommt. Auch daraus ersieht man, daß durch das Dynamometer nicht allein die Muskelmasse, sondern auch der Impuls gemessen wird.

Vergleicht man unsere Untersuchungen mit den an anderen Orten vorgenommenen, so findet man:

Tabelle V.

Alter Knaben	Hoesch-Ernst Volksschule Zürich Druckkraft		Hrdlicker Asylkinder New-York		Mac Donald Volksschule Saginaw Michigan		Niceford Knaben reich	Niceford Knaben arm
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	rechts
7	—	—	—	—	—	—	10·0 kg	8·6 kg
8	14·1	13·6	9·1	8·2	—	—	11·8	10·8
9	15·2	14·2	10·9	10·9	—	—	14·5	12·3
10	16·6	15·3	12·7	11·8	16·0	14·0	15·7	14·6
11	18·4	17·3	14·5	13·6	19·0	15·0	16·7	16·6
12	20·5	18·7	16·3	15·4	21·0	18·0	19·0	18·8
13	23·9	23·1	18·1	17·2	22·0	20·0	21·5	20·0
14	24·3	23·3	20·0	18·4	26	23·0	24·8	23·3

Die größte Druckkraft haben die Königsberger Gymnasiasten, die amerikanischen Volksschüler in Saginaw (Mich.) und die Züricher Volksschüler. Dann folgen die „reichen" Kinder in Lausanne und die ostpreußischen Landschulkinder in Schaaksvitte und Quednau. Die nächsten sind die Königsberger Stadtvolksschüler; nach ihnen die armen Kinder



in Lausanne und ganz zum Schlusse die Asylkinder in New York. Letztere blieben um ein volles Jahr hinter den Sackheimern zurück. Rassenunterschiede spielen sicher eine Rolle, aber das soziale Moment ist offenbar ebenfalls von größter Wichtigkeit.

Um nochmals auf die andere obengestellte Frage zurückzukommen, so hat sich ergeben: Die Körperbeschaffenheit der Stadtvolksschulkinder ist der der Gymnasiasten unterlegen. Man könnte annehmen, daß dies Rassenunterschiede sind, indem die Landschulkinder etwa ebenso groß und schwer sind wie die Stadtvolksschulkinder; aber das Aussehen und die Untersuchungen mit dem Dynamometer ergeben auch diesen gegenüber eine Minderwertigkeit. Wären sie von der gleichen Rasse, so hätte man sie infolge der schlechten sozialen Verhältnisse wohl kleiner und leichter gefunden als diese. Es ist daher wahrscheinlich, daß sie aus einer Vermischung der beiden Rassen stammen und sich infolge der ungünstigen Bedingungen nicht so entwickeln konnten, wie es in ihrer Natur lag.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Kisskalt für die Anregung zu dieser Arbeit und seine beständige eingehende Unterstützung meinen besten Dank zu sagen, ebenso den Schulbehörden sowie Herrn Fabrikdirektor Edlich für die gütige Erlaubnis zur Ausführung der Untersuchungen.

Zusammenfassung.

1. Das Dynamometer ist ein für Massenuntersuchungen gut geeignetes und brauchbares Instrument, da sich damit schnell arbeiten läßt. Jedoch sind die Angaben nur mit Kritik zu verwerten, da sie von mehreren Faktoren abhängig sind.

2. Die Messung der Druckkraft allein genügt zwar nicht zur Beurteilung der Körperkonstitution, wohl aber ist sie imstande, im Verein mit anderen Methoden (Armumfang, Körperlänge, Gewicht), ein übersichtliches Bild zu geben.

Literaturverzeichnis.

1. Florschütz, *Allgemeine Lebensversicherungsmedizin.* Berlin 1914.

2. Quételet, *Physique sociale.* T. II. p. 92.

3. Pfaundler, *Münchener med. Wochenschrift.* 1912. S. 256.

4. Oppenheimer, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1909. S. 1836.

5. H. Schwiening, Körpergröße und Körpergewicht des Menschen. *Ebenda.* 1914. Nr. 10. S. 498. — *Lehrbuch der Militärhygiene.* Bd. III u. V.

6. Oeder, Die Fettpolsterdicke als Index des Ernährungszustandes bei Erwachsenen. *Medizinische Klinik.* 1910. Nr. 17. — Fettpolsterdicke und Fettpolstermessung. *Fortschritte der Medizin.* 1911. Nr. 41.

7. Kisskalt, Arme. In Rubner, Gruber und Ficker, *Handbuch der Hygiene.* Bd. IV, 1. — Grotjahn, *Soziale Pathologie.* — Samosch in Mosso und Tugendreich, *Krankheit und soziale Lage.*

8. Erismann, Untersuchung über die körperliche Entwicklung der Fabrikarbeiter in Zentralrußland. Brauns *Archiv für soziale Gesetzgebung und Statistik.* Tübingen 1889. Bd. I. S. 92.

9. Ascher, Planmäßige Gesundheitsfürsorge für die Jugend bis zur Militärzeit. Versuch einer Konstitutionsstatistik. *Veröffentlichungen aus dem Gebiet der Medizinalverwaltung.* II. Bd. 1. Heft. Berlin 1913.

10. *Dictionnaire des sciences médicales.* Tome dixième. Article: Dynamomètre. Paris 1814.

11. C. Régnier, Description et usage du dynamomètre. *Journal de l'école polytechnique ou bulletin du travail.* Cinquième cahier. Tome II. p. 160 (an VI de la république).

12. *Bulletin des sciences médicales.* Octobre 1808. T. II. p. 385.

13. Sternberg, *Neurologisches Centralblatt.* 1907. Bd. XXVI. S. 503.

14. H. Rey, Contribution à la dynamomètre médicale. *Annales d'Hygiène publique et de Médicine Légale.* 2. série. Tome LXI. p. 86. Paris 1874.

15. Niceforo, *Anthropologie der nichtbesitzenden Klassen.* Deutsche Ausgabe von R. Michels und A. Kößler. Leipzig 1910. S. 89.

16. Hoesch-Ernst und Ernst Meumann, Das Schulkind in seiner körperlichen und geistigen Entwicklung dargestellt von Hoesch-Ernst und Meumann. I. Teil. *Anthropologische psychologische Untersuchungen an Züricher Schulkindern von* Hoesch-Ernst. Leipzig 1906. S. 78.

17. Hrdlicka, Anthropological Investigations on one thousand white and coloured children of both sexes. *47th Annual Report of the New-York juvenile Asylum.* 1898. (Zitiert nach Hoesch-Ernst.)



18. Mac Donald, *Experimental Study of Children including Anthropometrical and Psychophysical Measurements of Washington School Children.* 1899. (Zitiert nach Hoesch-Ernst.)

19. Kotelmann in Vierordts *Tabellen.* 3. Auflage. 1906. S. 431. — Roth und Lex, *Handbuch der Militärgesundheitspflege.* 1877.

20. Rietz, Körperentwicklung und geistige Begabung. *Zeitschrift für Schulgesundheitspflege.* 1906. XIX. S. 56.

21. Häberlin, Die physischen Erfolge von Ferienkolonien. *Vierteljahrsschrift für öffentliche Gesundheitspflege.* 1914. XLVI. S. 466.

22. McCurdy, Physical efficiency tests during adolescence. *15th international Congress on hygiene and demography Washington.* 1913. Vol. III. I. Teil. S. 420.

23. Lehrnbecher, Beobachtungen beim Rudertraining. *Archiv für Hygiene.* LXXXI. S. 1.

24. Hedvall, *Skandinav. Archiv für Physiologie.* 1914. XXXII.

25. Lewandowsky, *Handbuch der Neurologie.* I. Bd. 2. S. 456. Springer. Berlin 1910.

26. Binet et Vaschide, *L'année psychologique.* Quatrième année. Paris 1898. p. 15 et 173.

27. Isidor Brennsohn, Beiträge zur Anthropologie der Littauer. *Dissertation.* Dorpat 1883. — Virchow, Verhandl. der Berliner Gesellschaft für Anthropologie. *Zeitschrift für Ethnologie.* 1891. XXIII. — Bezzenberger, *Sitzungsberichte der Altertumsgesellschaft Prussia.* 18. Heft. Königsberg 1893.

28. Samosch in Mosse und Tugendreich, *Krankheit und soziale Lage.* München 1913. S. 314.

29. Maas, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1912. S. 2313.

30. W. Stempel, *Die Untersuchung und Begutachtung der Invalidenrentenanwärter.* S. 41. G. Fischer, Jena 1899.

31. Camerer, Gewichts- und Längenwachstum der Kinder. *Handbuch der Kinderheilkunde* von Pfaundler und Schlossmann. Bd. I. S. 232. • 2. Auflage.

32. Ascher, *Zeitschrift für Medizinalbeamte.* 1912. XXV. S. 79.

33. Schlake, Körpermessungen von Landkindern an der Südküste des Kurischen Haffs. *Inaug.-Dissert.* Königsberg 1916.

34. Görner, Körpermessungen an samländischen schul- und vorschulpflichtigen Kindern. *Inaug.-Dissert.* Königsberg 1916.

35. British association. Anthropometric investigation in the british isles. *Report of the committee.* London, the royal anthropoligical institute. 1909.



Biologisch-epidemiologische Gedanken über die Frage der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen, mit besonderer Berücksichtigung des Bacillus Hofmanni.

Von

Frl. **M. van Riemsdyk,**
Assistentin am hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Amsterdam.

1. Einleitung.

Keine Diphtheriebekämpfung ohne bakteriologische Hilfe und in manchen Fällen auch infolge des wenig einheitlichen klinischen Bildes keine richtige Diagnose des Diphtheriekranken ohne bakteriologische Untersuchung; dies hat sich wohl seit der Entdeckung des Diphtheriebacillus durch Löffler mehr und mehr bewährt, und jetzt gibt es wohl kaum noch jemand, der damit nicht völlig einverstanden ist.

Obwohl man, dank der eifrigen Erforschung der epidemiologischen Verhältnisse bei dieser Krankheit und der von Behringschen Antitoxintherapie, sagen kann, daß es keine so furchtbaren Epidemien mehr gibt wie früher, wo unter den Kindern wahre Verwüstungen angerichtet wurden, und, wenn es jetzt noch zur Epidemie kommt, die Mortalität unendlich herabgesunken ist, so kann man doch keineswegs sagen, daß die Krankheit erloschen ist. Sie besteht noch ebenso wie früher in all ihrer Heftigkeit, nur mit dem Unterschiede, daß sie jetzt, dank der streng spezifischen antidiphtherischen Therapie und der wirksamen hygienischen Maßnahmen, in ihrem freien Lauf gehemmt und an gewisse Schranken gebunden wird.

Die Diphtherie ist eine Krankheit, welche man noch immer unter die konstant vorkommenden Kinderkrankheiten zu rechnen hat, die fast überall in Europa endemisch auftritt und dann und wann unter günstigen Verhältnissen zur Epidemie aufflackern kann.

Selbstverständlich ist es denn auch, daß die bakteriologische Diphtheriediagnostik für den medizinischen Bakteriologen zu den am meisten vorkommenden Untersuchungen gehört und vielleicht auch eine von den



schwersten Untersuchungen ist, nicht was die Technik, sondern vielmehr was die richtige Einsicht in die Frage des Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillus anbelangt. Schon von Loefflers Entdeckung an ist das eben die wichtige Frage gewesen, über die so unendlich viel geschrieben und diskutiert worden ist. Die 7. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin 1913 hat davon von neuem den Beweis geliefert, und man fragt sich wohl, wird es denn nie zu einer Lösung kommen?

Jedermann, der sich mit der bakteriologischen Untersuchung von Diphtherie im weitesten Sinne des Wortes beschäftigt, weiß aus Erfahrung, welche große Schwierigkeiten eben die Gruppe der sogenannten Pseudodiphtheriebazillen dabei bietet und jene Untersuchung fast zu einer unmöglichen macht, wenn man über diese Frage nicht zur völligen Klarheit gekommen ist.

Die Gruppe der sogenannten Pseudodiphtheriebazillen (Bacillus diphtheroides) ist eine überaus große. Man hat sie auf den verschiedensten gesunden und pathologisch veränderten Schleimhäuten, in Abszessen, auf der Haut, in den Sekreten und Exkreten des Menschen, bei Geflügel (Hühnern, Tauben), Ratten, Hunden, in Vaccinelymphe, Milch usw. gefunden. Verschiedene Arten sind beschrieben worden, z. B. Bac. ceruminis, Bac. auris, Bac. coryzae segmentosus, Bac. diphtheroides citreus, Bac. diphtheroides liquefaciens, Corynebacterium vaccinale usw. usw., aber diese Organismen unterscheiden sich kulturell und morphologisch so stark, daß man sie höchstens zu der Gruppe der diphtheroiden Bazillen, wenn man will zu der Gruppe der Corynebakterien (Lehmann und Neumann) oder der noch viel mehr umfassenden Gruppe der Mycobacteriaceae (de Negri) rechnen kann. In einer mehr einheitlichen Gruppe kann man sie kaum mehr unterbringen. Obwohl man fast sagen könnte, daß es kaum eine Stelle am menschlichen Körper gibt, wo nicht einmal Pseudodiphtheriebazillen gefunden sind, gibt es doch nur zwei Schleimhäute, wo sie konstant angetroffen werden, nämlich die der Nasen-Rachenhöhle (Bac. Hofmanni) und des Konjunktivalsacks (Bac. Xerosis).

Diese zwei diphtherieähnlichen Bazillengruppen täuschen morphologisch und kulturell den echten Diphtheriebacillus so vor, daß man sie wohl zu den echten Pseudodiphtheriebazillen rechnen darf. Sie geben auch zwei viel einheitlichere Gruppen als die erstgenannten. Morphologisch und kulturell sind die Unterschiede von den verschiedenen Stämmen untereinander auf ziemlich enge Grenzen zurückzuführen; nur agglutinatorisch verhalten sie sich nicht so einheitlich, wie man das bei den mehr parasitär lebenden Organismen beobachtet. Man wird sich ihnen gegenüberstellen wie den Bact. coli, Bac. paratyphi B, Bac. faecalis alkali-



genes usw., welche man auch zu selbständigen Gruppen rechnet, die sich aber agglutinatorisch auch nicht einheitlich verhalten.

Für den praktischen Bakteriologen haben die Hofmannschen Bazillen bei weitem ein viel größeres Interesse als die Xerosebazillen, weil eben die diphtherische Konjunktivitis im Verhältnis zur Rachendiphtherie zu den Seltenheiten gehört, also die differentielle Diagnostik fast nie in Betracht kommt, während diese gerade bei der Rachendiphtherie fast täglich vorkommt.

Die Gruppe der Hofmannschen Bazillen wird also die im nächsten Absatz zu besprechende Pseudodiphtheriebazillenart sein.

Für ein gutes Verständnis ist ein kurzer historischer Überblick über beide Organismen, die Parasiten und Saprophyten, an diesem Orte nicht überflüssig.

2. Historische Übersicht.

In den Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin (Wiesbaden 1883) lesen wir, daß Klebs an der Peripherie der diphtherischen Membranen, welche er mit Methylenblau färbte, kurze schlanke Stäbchen gefunden hatte, von unregelmäßiger Lagerung, mit „Sporen" an jedem Pol des Bacillus. Er meinte, daß es eine zweite Form von Diphtherie gäbe, nicht, wie die erste, verursacht durch das Microsporon Diphthericum (womit er verschiedene Kokkenarten meinte), sondern durch dieses kurze, schlanke Stäbchen. Als er die diphtherische Membran über Schwefelsäure trocknete, entstanden in den Stäbchen mehrere „Sporen". Einzelne Stäbchen enthielten deren nicht weniger als 4. — Hier sehen wir also schon eine ganz primitive Polfärbung; infolge der Säurebehandlung wurde eben der Farbstoff von den Polkörnern viel intensiver aufgenommen als von dem Bazillenleibe, weshalb Klebs auch so viele sogenannte „Sporen" sah. Bei der damaligen bakteriologischen Technik war es Klebs unmöglich, diese Stäbchen rein zu züchten.

In der Diskussion, welche danach stattfand, sagte Edlefsen, daß er dieselben Stäbchen bei den Diphtheriefällen, welche er in Kiel beobachtet hatte, konstant angetroffen habe.

Im Jahre 1884 kommt Loeffler mit seiner ungemein wichtigen Mitteilung aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, in der er die Resultate seiner auf Anregung von Koch ausgeführten Diphtherieuntersuchungen bespricht und den Beweis liefert, daß die schon von Klebs beobachteten Stäbchen das ätiologische Moment der Bretonneauschen Diphtherie seien, weil diese Organismen ganz den drei Anforderungen genügen, welche nach Koch an einen Organismus gestellt werden müssen, will man ihn als das ätiologische Moment einer bestimmten Krankheit betrachten, nämlich:



1. Daß der Parasit in jedem einzelnen Falle der betreffenden Krankheit anzutreffen ist, und zwar unter Verhältnissen, welche den pathologischen Veränderungen und dem klinischen Verlauf der Krankheit entsprechen.

2. Daß er bei keiner anderen Krankheit als zufälliger und nicht pathogener Schmarotzer vorkommt.

3. Daß er von dem Körper vollkommen isoliert und in Reinkulturen hinreichend oft umgezüchtet imstande ist, von neuem die Krankheit zu erzeugen.

Diesem Organismus gab Loeffler den Namen Bacillus diphtheriae.

Die zweite Aufgabe, welche Loeffler sich stellte, war die Untersuchung von ganz Gesunden, um festzustellen ob der Diphtheriebacillus auch bei ihnen vorkäme. Zu diesem Zweck untersuchte er Rachenschleim und Zahnfleisch von 10 gesunden Erwachsenen und 20 gesunden Kindern von 1 bis 8 Jahren alt. In 3 Fällen fand er große, mattweiße Kolonien auf der Platte, nach dem mikroskopischen Befund aus kurzen Stäbchen bestehend, welche nicht die typische Diphtherieform zeigten und für Meerschweinchen nicht pathogen waren. (Dies sind wohl schon Hofmannsche Bazillen gewesen.)

In einem Falle fand er aber typische Diphtheriebazillen, welche dem Meerschweinchen gegenüber sich als pathogen erwiesen. Dieser letzte Befund hat Loeffler zunächst zweifeln lassen, ob die keulenförmigen Stäbchen wirklich das ätiologische Moment der Diphtherie seien, oder ob sie doch als normale Rachenbewohner anzusehen wären. Dazu kamen noch zwei Tatsachen, welche auch nicht stimmten, 1. daß die Diphtheriebazillen nicht in allen diphtherischen Membranen angetroffen wurden; 2. daß die durch diese Organismen auf der Rachenschleimhaut tracheotomierter Kaninchen erzeugten Membranen nicht dieselbe Struktur zeigten, wie die bei der menschlichen Diphtherie gefundenen Pseudomembranen. Der Befund des virulenten Diphtheriebacillus beim völlig gesunden Kinde hat Loeffler aber sofort auf den Gedanken gebracht, daß diese Bazillen, in Anbetracht der zurzeit überall in Deutschland endemisch herrschenden Diphtherie, sehr gut in den Rachen dieses Kindes gekommen sein könnten, ohne daß sie dort pathologische Wirkung zu entfalten brauchten.

Am 21. April 1887 teilte Loeffler in der Berliner militärärztlichen Gesellschaft die Resultate seiner letzten Untersuchungen über Diphtherie mit, wobei er u. a. sagte, daß er immer mehr zu dem Urteil hinneigte, die keulenförmigen Stäbchen doch als das ätiologische Moment der Diphtherie anzusehen. — Weiter besprach er auch den wichtigen Befund, daß er bei einem Diphtheriekranken, einen Tag nachdem sich die typischen Symptome zeigten, neben dem Bac. diphtheriae ein diphtherieähnliches



Stäbchen fand, das aber kürzer und kleiner war und für das Meerschweinchen keine Pathogenität zeigte.

Bei einem letal geendeten Diphtheriefall, bei dem die Obduktion von Prof. Heller in Kiel ausgeführt war, wurden auch im Magen diphtherische Membranen gefunden. Eine Kultur, welche davon hergestellt wurde, ergab neben dem typischen virulenten Diphtheriebacillus auch ein ähnliches Stäbchen, das aber völlig avirulent, kleiner war als der virulente Diphtheriebazillus und die kolbigen Endanschwellungen weniger reichlich zeigte. — Darauf legt Loeffler ganz speziell den Nachdruck, daß es eben auch avirulente Organismen gäbe, welche morphologisch den Diphtheriebazillen sehr ähnlich sind. Er hält es für unbedingt notwendig, bei jeder bakteriologischen Untersuchung dieser Krankheit die gezüchteten Bazillen auf ihr Verhalten dem Meerschweinchen gegenüber zu prüfen, damit man diese zwei verschiedenen, sehr ähnlichen Bazillenarten voneinander zu trennen imstande wäre. Er glaubt entschieden, daß es bei scharfer Beobachtung der morphologischen und biologischen Kennzeichen möglich wäre, diese Pseudodiphtheriebazillen stets von den echten zu unterscheiden.

Hier sehen wir also schon zur Zeit, wo das eigentliche Diphtheriestäbchen erst entdeckt wurde als das ursächliche Agens der Diphtherie, auch alle die Schwierigkeiten zutage treten, womit die späteren Bakteriologen zu kämpfen hatten und eigentlich noch zu kämpfen haben, nämlich:

1. Daß nicht in allen diphtherischen Membranen die Diphtheriestäbchen angetroffen wurden.

2. Das Vorkommen von Pseudodiphtheriebazillen neben den echten Diphtheriebazillen.

3. Das Vorkommen der echten Diphtheriebazillen nicht nur bei Diphtheriekranken, sondern auch bei völlig Gesunden, welche mit Diphtheriekranken in Berührung gekommen sind.

Im selben Jahre (1887) erscheint die Publikation von v. Hofmann-Wellenhof, in der er speziell die Frage der Pseudodiphtheriebazillen bespricht. Er fand diese Organismen bei Diphtherie, Morbilli, Scarlatina, Katarrh des Pharynx und auch auf ganz normalen Rachen- und Nasenschleimhäuten. Bei 45 gesunden Personen fand er 26 mal Pseudodiphtheriebazillen, also bei 57·5 Prozent. Bei 7 Fällen von typischer Diphtherie wurden von ihm sehr virulente, avirulente, auch mehr oder weniger virulente Diphtheriebazillen gefunden.

Hofmann hat damit den Beweis liefern können, was Roux später auch hat zugeben müssen, daß die Virulenz des Bac. diphtheriae keine konstante Größe ist, wodurch ein wichtiges differentielles Diagnosticum zwischen beiden Organismen fortfiel.



Weil v. Hofmann die sogenannten Pseudodiphtheriebazillen genau studiert und beschrieben hat, gibt man ihnen auch wohl den Namen Bac. Hofmanni.

Aus dem Vorhergesagten ist wohl deutlich zu ersehen, daß die Trennung dieser zwei verschiedenen Organismen nicht so einfach und leicht ist, wie Loeffler sich das ursprünglich dachte.

Nach dieser Publikation hat der große Kampf (welcher heutzutage noch besteht) in seinem ganzen Umfange begonnen.

Auf der einen Seite die französische Schule mit Roux, Yersin, Martin, Schanz, Fraenkel, Abbott, von Behring, Lesieur, Lambotte, Roussel und Malard usw. als „Unizisten", welche den Pseudodiphtheriebacillus als ein avirulent-atoxisch gewordenes Diphtheriestäbchen ansehen, ihnen gegenüber Loeffler, v. Hofmann-Wellenhof, Zarnico, Escherich, Beck, Fraenkel, Spronck, Graham Smith, Neisser u. a. als „Dualisten", welche die Pseudodiphtheriebazillen als selbständige Organismen betrachten. Ein interessantes Beispiel für die Schwierigkeit dieses Problems habe ich immer in Fraenkel gefunden, der bis 1893 völlig Unizist war, im Jahre 1896, also drei Jahre später, Vollblut-Dualist wurde.

Man kann freilich sagen, daß es kaum eine kulturelle, biologische oder tinktorielle Methode gibt, welche nicht zur Differenzierung dieser beiden Organismen herangezogen worden ist.

Die vornehmsten sind: Morphologie — Polfärbung auf alle verschiedene Weisen — Säurebildung aus verschiedenen Zuckerarten — Virulenzprüfung — Agglutination — Präzipitation — Bakteriolyse — Komplementablenkung usw. Die Resultate sind, wenn man in der fabelhaften Menge von Literatur herumschaut, leider so inkonstant und so widersprechend, die unizistischen und dualistischen Anschauungen noch so häufig, daß man sich kaum ein richtiges Urteil über die Frage bilden kann. — Eigene Erfahrung, Selbstausprobieren, selbst den Wert dieser verschiedenen Reaktionen nachprüfen, eingehende, kritische Erforschung der biologischen und epidemiologischen Verhältnisse, ist der einzige Weg welcher zu einem Ziele führt, und welcher es ermöglicht, daß man über eine so äußerst praktische Frage zur Klarheit kommt.

Die rein bakteriologischen Untersuchungen, welche ich über dieses Problem anstellte, wurden von mir ausführlich im Zentralblatt für Bakteriologie veröffentlicht. Auf diesem Wege bin ich schon zur völligen Überzeugung gekommen, daß der Bac. diphtheriae und der Bac. Hofmanni ganz entschieden zu zwei verschiedenen Bazillenarten gerechnet werden

müssen. Die Untersuchungen am kranken Kinde und einer großen Anzahl von gesunden Kindern (Diphtheriekontakte) von mir angestellt, haben mir genügenden Anlaß gegeben, diese wichtige Frage von ganz anderem Standpunkt aus anzusehen.

Es genügt nicht, nur im Laboratorium mit Kulturen zu arbeiten, welche aus ihrem natürlichen Milieu herausgenommen sind, welche auf den verschiedensten künstlichen Nährmedien fortgezüchtet und weiter den eingreifendsten Methoden unterworfen werden, mit anderen Worten, die Organismen nur in unnatürlichem Verhältnisse kennen zu lernen; die Erforschung des fraglichen Organismus an seinem natürlichen Standorte, also die biologisch-epidemiologische Forschung, kann uns vielleicht besser zum Ziele führen und eine verläßliche Bestätigung der Resultate geben, welche nur am Laboratoriumstisch erzielt wurden.

Zu diesem Zweck habe ich versucht, diese Frage vom rein biologisch-epidemiologischen Standpunkte aus zu studieren und auf folgende zwei Fragen eine Antwort zu geben:

1. Wo und bei wem werden Bac. diphtheriae und Bac. Hofmanni am häufigsten gefunden?

2. Müssen Bac. diphtheriae und Bac. Hofmanni aus biologisch-epidemiologischen Gründen zu zwei verschiedenen Bazillengruppen gerechnet werden?

Zuerst werde ich die Gruppe der typischen Diphtheriebazillen behandeln.

3. Zur Lokalisation des Bac. diphtheriae im menschlichen Körper.

Jeder Mikroorganismus, ob er zu den Prototrophen, Metratrophen oder Paratrophen gehört, hat nach seinen chemisch-physisch-physiologischen Leistungen in der Natur seinen bestimmten Standort bekommen, wo er am vorzüglichsten die für seine Art typische Form und Eigenschaften entfalten und behalten kann. Die Mikroorganismen (Saprophyten- und Halbparasiten), welche sich im gesunden menschlichen Körper aufhalten, und die Halbparasiten (fakultative) und obligaten Parasiten, welche im menschlichen Körper an Schleimhäuten und Organen gewisse Krankheiten hervorrufen können, haben auch da für ihre Art besonders bevorzugte Plätze. Wenn wir uns auf die medizinische Bakteriologie beschränken, so vergegenwärtigen wir uns bei einem jeden Organismus Herkunft, Ort und Stelle wo er am häufigsten angetroffen wird, die Schleimhaut(häute), zu denen er die größte Affinität besitzt. So findet man z. B. Bact. coli meistens im Kolon; Bact. paratyphi B im Darm; Bact. typhi im Anfang der Krankheit im Ileum und im Blute, später in den Fäces und in der



Galle; Vibrio cholerae im Darm; Pneumococcus im Tractus respiratorius; Gonococcus im Urogenitalapparat; Meningococcus im Retropharyngealschleim und den Meningen; Bact. pestis im Lymphapparat, Lungen, Blut usw. und Bac. diphtheriae auf der Rachenschleimhaut.

In pathologischen Zuständen werden in dieser Beziehung beim Fortschreiten der Krankheit wohl kleinere und größere Störungen hervorgebracht, wodurch andere Schleimhäute mit erkranken und Auswanderungen ins Blut stattfinden können. Ferner kommt die allgemeine Herabsetzung der natürlichen körperlichen Wehrmittel in Betracht, wodurch Misch- und Sekundärinfektionen auftreten können, wo Saprophyten plötzlich eine erhöhte Virulenz zeigen, oder andere Parasiten, welche sonst harmlos wären, zur Sepsis führen können.

In diesen Fällen spielen dann so viele hinzukommende Faktoren eine Rolle, daß kaum noch von den mehr natürlichen Verhältnissen die Rede sein kann. In der Regel aber entfalten die pathogenen Organismen ihre krankmachenden Eigenschaften zuerst auf den Geweben, zu denen sie die größte Affinität besitzen.

So ist es eben mit dem Diphtheriebacillus auch; der krankhafte Prozeß fängt fast immer auf der Rachenschleimhaut an, zu der der Diphtheriebacillus die größte Affinität hat. Schreitet die Entzündung weiter, so beobachtet man meistens zuerst eine Ausbreitung nach den unteren Luftwegen, Pharynx, Larynx, Trachea, Bronchi. Geht es noch weiter, dann werden Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Mittelohr usw. angegriffen. Bei letal endigenden Fällen hat man dann und wann auch Diphtheriebazillen im Blute, in der Leber und Milz angetroffen; dies gehört aber zu den Seltenheiten und wird wohl nur da stattfinden können, wo der Prozeß ein so bösartiger ist, und die natürlichen Wehrmittel dermaßen herabgesunken sind, daß es zu einer Septikämie kommen kann. Die schönen Untersuchungen Becks haben im Tierexperiment erwiesen, daß der Diphtheriebacillus nicht in den Körper und ins Blut auswanderte, nicht auf gesunden Schleimhäuten zu leben imstande ist, sondern sich nur da ansiedelt und wächst, wo die Mukosa durch Epitheldefekte ihm gute Wachstumsbedingungen bietet. Mallory stellt es sich so vor, daß die eigentliche Entzündung anfängt durch das Toxin der Diphtheriebazillen, welche sich im Rachen oder Speichel befinden. — An diesen Stellen nekrotisiert die Schleimhaut, eine Membran formt sich auf der Oberfläche, und da siedeln sich jetzt die Diphtheriebazillen an und können erst in diesem sehr eiweißreichen Milieu sich vermehren und viel Toxin produzieren.

Die Menge Untersuchungen, welche angestellt worden sind, um beim an Diphtherie erkrankten Menschen und bei infizierten Tieren im Blute

und den Organen Diphtheriebazillen nachzuweisen, sind denn auch meistens erfolglos gewesen; beim infizierten Tier kann man sie höchstens noch an der Injektionsstelle wiederfinden, wo sie aber auch bald absterben. Bonhoff, der sehr zuverlässige Untersuchungen anstellte und das Leichenblut von 314 Diphtheriekranken bakteriologisch untersuchte, fand bei zehn Fällen Diphtheriebazillen und Streptococcus pyogenes im Blute, also eine Mischinfektion; nur bei drei Fällen, also 0·95 Prozent, allein Diphtheriebazillen. Wenn man bedenkt, daß es sich hier um die schwersten Diphtherieformen handelt, so ist dieser Befund auffallend wenig.

Was die diphtherischen Erkrankungen an anderen Stellen des menschlichen Körpers anbelangt, z. B. Hautdiphtherie, Wunddiphtherie, diphtherische Abszesse, Vulvadiphtherie, Diphtherie der Genitalien usw., so sind diese selten. Die Wunddiphtherie tritt öfters auf an der Tracheotomiewunde. — Fast immer hat man sie zurückführen können auf Sekundärinfektionen vom Rachen aus. Man hat sich das so vorzustellen, daß Diphtherie des Rachens bestand, oder Diphtheriebazillen auf der gesunden Rachenschleimhaut zu finden waren, und durch kratzende Finger die Diphtheriebazillen weiter über den Körper verbreitet wurden, daß also diese Infektionen als sekundäre zu betrachten sind.

Der Fall Schottmüllers gibt davon ein schönes Beispiel: Bei einem kleinen Kinde zeigte sich in der Leiste eine Wunde mit deutlichen Pseudomembranen. Diphtheriebazillen konnten herausgezüchtet werden. Obwohl der Rachen normal war, konnten die Diphtheriebazillen in Reinkultur von dieser Schleimhaut isoliert werden. Das Kind hatte ein Püstelchen in der Leistengegend gehabt und es mit dem Finger, an dem Diphtheriebazillen aus dem Rachen hafteten, aufgekratzt und so selbst die schwere diphtherische Entzündung in der Leiste hervorgerufen. Der Bruder dieses Kindes war zwei Wochen zuvor an Diphtherie gestorben; die Herkunft der Diphtheriebazillen war also klar.

Einen anderen Fall erzählt Bauer: Bei einem Fall von Rachendiphtherie, wo sich an den Mundecken diphtherische Abszesse zeigten, trat ein diphtherisches Panaritium auf, in dessen Eiter typische Diphtheriebazillen nachgewiesen werden konnten. Das Kind hatte nämlich die Gewohnheit, mit dem Finger an der Unterlippe zu saugen. — Diese Fälle könnte man noch mit vielen ähnlichen ergänzen. [Hàla, Jèz, Williams, Seitz, Salmon, Mc Collom (siehe Graham Smith), Jochmann usw.]

Der Diphtheriebacillus hat also eine ausgesprochene Affinität zur Rachenschleimhaut und wird, wie wir weiter sehen werden, am häufigsten nicht auf der normalen, sondern auf der an Diphtherie erkrankten Rachenschleimhaut gefunden.

4. Der Klebs-Loefflersche Diphtheriebacillus in dem an Diphtherie erkrankten Pharynx.

Durch die Entdeckung Loefflers im Jahre 1884 ist das Klebs-Loefflersche keulenförmig angeschwollene, grampositive Stäbchen als das ätiologische Moment einer Rachenkrankheit erkannt, welche schon seit dem ersten Jahrhundert bekannt war, und der man seitdem die verschiedensten Namen gegeben hat. Je nachdem die Krankheit lokalisiert war auf den Tonsillen (Ulcera pestifera), im Pharynx (Morbus strangulatorius), im Larynx (Morbus suffocatus; Asthma acutum) wurde der Krankheit ein anderer Name gegeben, und wurden sie jede für sich als ganz selbständige Krankheiten aufgefaßt, welche in keiner Hinsicht miteinander übereinstimmten. — Dem genialen Bretonneau verdanken wir es, daß er in diesem Chaos einige Ordnung geschaffen hat. Durch die furchtbaren Angina-Epidemien in Tours, Ferrière und Chenuson (1818 bis 1826) war Bretonneau, der damals Arzt im Krankenhaus zu Tours war, in den Stand gesetzt, diese Krankheit in ihrem ganzen Umfange, sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch zu studieren. Er konnte feststellen, daß alle diese verschiedenen Pharynx- und Larynxkrankheiten durch dieselbe Struktur, welche die Pseudomembranen zeigten, eine und dieselbe Krankheit darstellten und die gleiche Aetiologiam morbi hatten. Bretonneau gab dieser Krankheit den Namen διφθέρα, was „Membran“ (Haut) bezeichnet.

Die Angina diphtherica möchte ich in zwei Gruppen unterbringen:

A. Angina diphtherica: wo der für Diphtherie typische Symptomenkomplex klinisch so deutlich vorhanden ist, daß man imstande ist, die Diagnose Diphtherie ohne weitere bakteriologische Hilfe zu stellen.

B. Angina diphtherica: wo der klinische Symptomenkomplex demjenigen einer Angina tonsillaris, katarrhalischen Angina oder ganz leichten Angina entspricht, weshalb die diphtherische Ätiologie nur durch den Bakteriologen festgestellt werden kann (rudimentäre Diphtherie).

Selbstverständlich ist, daß man zwischen diesen beiden Anginaextremen noch viele sogenannte „Übergangsformen“ hat, welche eben vom Arzt als „verdächtige“ Angina diagnostiziert werden.

A. In wieviel Fällen von klinisch diagnostizierter Rachendiphtherie konnten die Klebs-Loefflerschen Bazillen nachgewiesen werden?

In der interessanten Diphtherie-Monographie von Graham Smith fand ich folgende Zahlen aufgezeichnet:



Von 2846 Diphteriefällen, von 1886 bis 1896 in Europa bakteriologisch untersucht, wurden Diphtheriebazillen gefunden bei	82·4	Proz.
Im Institut Pasteur von 960 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	73·0	,,
In Deutschland während 1894 von 972 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	97·2	,,
Park und Morse von 5340 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	67·5	,,
Josias und Tollemer von 709 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	81·0	,,
Weiter noch von mir selbst gesammelte Prozentzahlen:		
Martin von 193 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	71·0	,,
Roux und Yersin von 80 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	76·2	,,
Muysken in Holland von 116 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	97·4	,,
Heubner von 193 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	99·0	,,
Im Hygienischen Institut in Bremen während 1904 bis 1905 von 1404 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	67·0	,,
Baginsky von 154 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	76·6	,,
Morel von 86 untersuchten Diphtheriefällen Bac. diphtheriae bei	76·7	,,
Durchschnittlich erhalten wir hier als Prozentzahl	**80·0**	,,

Man hätte vielleicht eine höhere Durchschnittsprozentzahl erwartet; auch sind die Zahlen im einzelnen ziemlich großen Schwankungen unterworfen (67·0 bis 99·0 Prozent), aber dies muß uns nicht wundern. Es ist an dieser Stelle wohl nicht überflüssig, einen Augenblick die Aufmerksamkeit auf die Faktoren zu lenken, welche den bakteriologischen Befund direkt und indirekt sehr beeinflussen können. Bei jedem Diphtheriepatienten, welcher zur bakteriologischen Untersuchung kommt, spielen nämlich 3 Faktoren eine wichtige Rolle:

1. Der Kliniker.
2. Die Weise, in der die Entnahme des Schleims stattfindet.
3. Der Bakteriologe.

1. Was die klinische Diagnose betrifft, so wissen wir alle, daß die sogenannten „Pseudomembranen", eins der wichtigsten Symptome bei der



Diphtherie, nicht nur von den Diphtheriebazillen, sondern auch von anderen Mikroorganismen verursacht werden können.

Die Streptokokkenanginae, welche so oft bei Scarlatina beobachtet werden,

die Staphylokokkenanginae,

die Pneumokokkenanginae,

die Plaut-Vincentschen Anginae, vom Bac. fusiformis verursacht, können eine diphtherische Angina so vortäuschen, daß die differentielle Diagnose klinisch nicht zu stellen ist.

Diese klinisch der typischen Diphtherie sehr ähnlichen Anginen, bei denen man trotz mehreren sorgfältigen bakteriologischen Untersuchungen keine Diphtheriebazillen hat nachweisen können, verlaufen meistens ohne spezifische Behandlung mild und ohne Komplikationen, was auch für ihre Nicht-Diphtherienatur spricht.

Ich brauche nicht weiter zu erörtern, wie gefährlich es eben für derartige Fälle ist, wenn sie in Krankenhäusern in die Diphtherieabteilung aufgenommen werden, weil sie eben als echte Diphtherie angesehen werden. Die Infektion mit Bac. diphtheriae wird dann auf der schon kranken Schleimhaut eine noch viel schwerere und gefährlichere sein.

2. Bei der Entnahme des Rachenschleimes mittels des sterilen Wattetupfers, wie sie meistens durch den behandelnden Arzt ausgeführt wird, können auch einige Faktoren einen direkten Einfluß auf den späteren bakteriologischen Befund ausüben:

a) Das Gurgeln vom Patienten mit Antiseptica, was immer sofort vom Arzt befohlen wird. Die Zeit zwischen der letzten Mundspülung und der Schleimentnahme hat großen Einfluß auf die Vitalität des Diphtheriebacillus, was die praktischen Ärzte gar nicht immer bedenken.

b) Die Entnahme mittels des Tupfers selbst, die bisweilen von den Kindern kaum zugelassen wird. Weil die Diphtheriebazillen nicht gleichmäßig über die Schleimhaut verbreitet sind, sondern sich, wie ich schon früher hervorhob, nur da ansiedeln, wo die Membranen sich befinden, sowie auf den Tonsillen, wo sie nesterartig angeordnet sind, kann eine Abwehrbewegung des Kindes leicht machen, daß eine Stelle abgestrichen wird, wo die Diphtheriebazillen sich gar nicht oder sehr spärlich befinden. Dies gilt auch für den Diphtherierekonvaleszenten und gesunden Bazillenträger. Ich selber habe bei letzteren erfahren, wie schwer und mühsam es oft ist, bei kleinen Kindern von verschiedenen Rachenstellen Schleim zu entnehmen; schon das Öffnen des Mundes macht ihnen Angst.

c) Das unmittelbar vorher stattgehabte Aushusten von Membranen und viel Exsudat, wodurch auch massenhaft Diphtheriebazillen mit entleert werden können.

d) Bei der gangränösen Diphtherieform das Mitschleppen von vielen Fäulnisorganismen, durch welche die Diphtheriebazillen später überwuchert werden.

e) Das mehr oder weniger schnelle Austrocknen des Materials am Wattetupfer, bevor dieser zur Untersuchung kommt, was auch sehr von der Beschaffenheit des Schleimes abhängig ist, was aber von den Diphtheriebazillen so schlecht vertragen wird.

3. Endlich die bakteriologische Untersuchung selbst, welche nicht immer mit derselben Genauigkeit und Zuverlässigkeit geschieht (schlechte Nährmedien, zu kurze Bebrütung, Untersuchung von zu wenigen Kolonien, in einem Worte schlechte Technik).

Aus all dem Vorhergesagten ist wohl deutlich zutage getreten, daß es viel unvermeidliche und vermeidliche Fehlerquellen gibt, welche einen großen direkten Einfluß ausüben können auf den späteren bakteriologischen Befund bei Diphtheriekranken.

Glücklicherweise sind die unvermeidlichen Fehler hier an Zahl die geringeren.

B. Bei den diphtherischen Anginae, welche klinisch als gewöhnliche Anginae diagnostiziert wurden, zeigten sich doch viele als diphtherisch:

Der Massachusetts State Board of Health untersuchte 2340 Fälle von gewöhnlichen Anginae und konnte feststellen, daß Bac. diphtheriae gefunden wurde bei	18 Proz.
Glücksmann in Zürich von 119 Anginaefällen Bac. diphtheriae bei	12 ,,
Büsing in Bremen von 830 Anginaefällen Bac. diphtheriae bei	16 ,,
Scheller von den Anginaefällen ,,ohne irgendwelchen Belag" Bac. Diphtheriae bei	11 ,,
Durchschnittlich also hier	**14** ,,

Diese atypischen Diphtherien sind viel häufiger als die nichtdiphtherischen Anginae, welche klinisch ganz dem Diphtherie-Symptomenkomplex entsprechen. Diese leichten atypischen Formen werden entweder von Diphtheriebazillen mit geringer Virulenz verursacht oder bei hoher Virulenz des Bacillus am häufigsten bei weniger Empfindlichen, zum Beispiel bei älteren Kindern und Erwachsenen vorkommen, da diese bekanntlich eine so viel geringere diphtherische Empfindlichkeit zeigen.



Werden bei gewöhnlichen Anginae typische Diphtheriebazillen gefunden, so müssen sie als diphtherisch angesehen werden. Sind auch die klinischen Symptome sehr mild, so hat man solche Patienten dennoch epidemiologisch als eine große Infektionsgefahr zu betrachten und gerade bei der Bekämpfung einer Epidemie sehr auf diese rudimentären Diphtherieformen zu achten.

5. Die Klebs-Loefflerschen Diphtheriebazillen in der kranken Nase.

Später, bei der Besprechung des Bac. Hofmanni, wird es deutlich werden, warum ich absichtlich die Nasenschleimhaut, welche so nah an der Rachenschleimhaut liegt, gesondert und so ausführlich behandele.

Die Nasenschleimhaut ist ein Luftfilter im vorzüglichsten Grade und macht, daß die Atmungsluft, welche täglich Millionen und Millionen pathogener und nichtpathogener Mikroorganismen in die Nase führt, fast keimfrei in die Trachea und die Lungen gelangt. Die Luftflora wird teils mechanisch im Vestibulum nasi durch die Vibrissae, Flimmerepithel, Nasenabfluß zurückgehalten und fortgeführt, teils sind es die stark bakteriziden Eigenschaften des Nasenschleims und der Schleimhaut, welche die Organismen in ihrer Entwicklung hemmen und abtöten. Dieser Beschaffenheit des Nasenschleims ist es eben zu verdanken, daß die Nase so selten primär erkrankt.

Die Diphtherie ist von jeher bekannt als eine primäre Rachenkrankheit. Interessant ist es jedoch zu untersuchen, wie sich der Diphtheriebacillus eben zur Nasenschleimhaut verhält. Erst seit die Bakteriologie an der diphtherischen Diagnostik ihren Anteil bekommen hat, sind die diphtherischen Nasenerkrankungen bekannt geworden.

Die sogenannten Nasendiphtherien lassen sich in 3 Gruppen unterbringen:

1. Die primäre Nasendiphtherie (Rhinitis crouposa oder **Rhinitis diphtherica)** ist eine echte diphtherische Entzündung mit eitrigem, auch wohl blutigem Ausfluß aus der Nase und Pseudomembranen, wodurch Stenose der Nasengänge eintritt, Fieber und allgemeines Kranksein des Patienten. Im Nasenschleim sind typische Diphtheriebazillen nachzuweisen. Öfters tritt auch Krustenbildung an den Nasenflügeln auf. Diese eingreifende Entzündung bleibt nicht immer in der Nase lokalisiert, sondern greift gern auch auf Rachen und Larynx über. — Serumtherapie ist hier auch besonders angezeigt und gibt die schönsten Erfolge.

2. Die sekundäre Nasendiphtherie, ganz dieselbe Krankheit wie



die eben beschriebene, nur daß sie sekundär bei Rachendiphtherie auftritt und als eine Ausbreitung der Rachenentzündung aufgefaßt werden muß.

3. **Die Rhinitis fibrinosa** oder **Rhinitis pseudomembranacea,** welche erst 1866 von Demme beschrieben worden ist. Diese Entzündung fängt wie ein heftiger Schnupfen an, mit starkem Ausfluß; nach einigen Tagen tritt Stenose der Nasengänge durch fibrinöse Pseudomembranen, auf, welche fest auf der stark geschwollenen und hyperämischen Schleimhaut haften und entweder von den Patienten selber ausgestoßen werden oder mittels einer Pinzette abgenommen werden können, wonach eine geringe Blutung auftritt, und die Membranbildung aufs neue anfängt. Nach 8 bis 14 Tagen werden die Membranen vom Patienten selber spontan abgestoßen und ausgeniest, wonach völlige Heilung stattfindet. Die Krankheit bleibt in der Nase lokalisiert, es besteht kein Fieber, und das Wohlbefinden des Patienten ist gar nicht gestört.

1. Das Vorkommen der primären Nasendiphtherie. — Wenn man nur die Literaturangaben berücksichtigt, in denen neben der genauen bakteriologischen Untersuchung auch der klinische Symptomenkomplex in allen Einzelheiten aufgezeichnet ist, erscheint es wirklich auffallend, wie selten eben die primäre Nasendiphtherie vorkommt.

Von den zahllosen Untersuchern abgesehen, welche kein einziges Mal von einer primären Nasendiphtherie reden — Roux und Yersin (14 Fälle), Martin (200 Fälle), Muysken (133 Fälle), Beck (83 Fälle), Kossel (14 Fälle), Slawyk und Manicatide (28 Fälle), Baginsky (525 Fälle), Max Cohn (1000 Fälle) (der letzte hat von 1000 Diphtheriekranken etwa 50 schon am ersten Krankheitstage ins Krankenhaus bekommen) — finden wir folgendes:

Welch hatte unter 6156 klinisch verdächtigen Diphtheriefällen in New York, welche er bakteriologisch untersuchte, nur 4 Fälle primärer Nasendiphtherie, also nur	0·065	Proz.
Glücksmann in Zürich von 520 klinischen Diphtherien nur 4 Fälle von Rhinitis diphtherica = ...	0·8	,,
Scheller von 897 von ihm bakteriologisch festgestellten Diphtheriefällen Rhinitis diphtherica in nur	2·0	,,
91·3 Prozent waren Rachendiphtherie.		
Hasslauer fand unter 47 kranken Nasen, welche er untersuchte, keinen einzigen Fall von diphtherischer Rhinitis.	0·0	,,
Wolff sah unter 23 sehr schweren Rachendiphtherien, wo keine Serumtherapie angewandt wurde, und welche alle letal endigten, nur zwei, bei denen der Krankheitsprozeß auf der Nasenschleimhaut angefangen hatte, also . . .	8·0	,,

Im großen Sammelreferat von Hasslauer über „Die Mikroorganismen der gesunden und kranken Nase“ sind nur einige Fälle von primärer Rhinitis diphtherica beschrieben; sie sind auch da als eine ziemlich seltene Krankheit bezeichnet.

Obwohl es schwer ist, aus diesen Zahlen eine Durchschnittsprozentzahl zu berechnen, kann man doch sagen, daß die primäre Nasendiphtherie kaum $^1/_2$ Prozent der Diphtheriefälle beträgt.

2. Das Vorkommen der sekundären Nasendiphtherie. — Das sekundäre Erkranken der Nase bei Rachendiphtherie ist häufiger, als das primäre.

So fand Muysken unter 133 typischen Dyphtheriefällen bei 5, wovon 1 letal endigte, eine ausgesprochene sekundäre Nasendiphtherie, also bei	3·0 Proz.

49·0 Prozent zeigten eine vorübergehende erhöhte Sekretion der Nase. Es ist natürlich schwer zu sagen, weil Muysken die Nase nicht bakteriologisch untersuchte, ob diese erhöhte Sekretion Diphtheriebazillen, welche vom Rachen aus in die Nase gelangt waren, zuzuschreiben ist, oder ob sie als eine regionäre Schleimhautreizung aufgefaßt werden muß, weil Nasen- und Rachenhöhle bei Kindern so nah aneinander liegen.

Baginsky sah bei seinen 525 ausgesprochenen Diphtheriefällen bei 109 = 21 Proz. Nasensymptome (Rhinitis — Katarrh — erhöhte schleimige — seröse oder eitrige Sekretion). — Bei 56 Fällen aber eine ausgesprochene sekundäre Nasendiphtherie mit Membranen also bei	10·6 Proz.
Beck sah unter 53 klinisch und bakteriologisch sicher festgestellten Diphtheriefällen bei 4 sekundäre Nasensymptome (3 davon starben)	± 8·0 „
Kossel unter 14 von ihm bakteriologisch untersuchten Diphtheriefällen 2 sekundäre Nasensymptome	± 14·0 „
Roux und Yersin: Unter 14 Fällen, welche sehr genau klinisch und bakteriologisch beschrieben werden, wird nur von einem Fall gesagt „les liquides ressortent du nez“; = Jener Fall war eine sehr heftige Rachendiphtherie.	7·0 „
Martin sah unter 200 Fällen, wo keine Serumtherapie angewendet werden konnte, wo also nichts Spezifisches die Krankheit beeinflußt hatte, sekundäre Nasensymptome bei . .	0·0 „
Slawyk und Manicatide unter 28 Diphtheriefällen bei 2 Fällen Nasensymptome	7·0 „



Max Cohn: Unter 1000 Fällen von klinisch und bakteriologisch bestätigter Diphtherie waren bei 167 Fällen Rachen und Nasen erkrankt . . . . 16·7 Proz.

Wolff: Unter 23 sehr schweren und ausnahmslos letal endigenden Fällen sekundäre Nasensymptome bei . . . . . . 38·0 „

Diese Beobachtungen gehen ziemlich weit auseinander, aber es ist aus ihnen deutlich zu ersehen, daß die sekundären Nasendiphtherien häufiger sind als die primären. Bei Wolff, welcher die höchste Zahl von beiden beobachtete, tritt dieser Unterschied auch deutlich hervor.

Man könnte noch behaupten, weil die Nasendiphtherien meistens so leicht verlaufen, daß die Aufmerksamkeit des Klinikers an erster Stelle auf die viel schwereren Rachensymptome gelenkt ist, und deswegen die Nasensymptome übersehen werden. Diese Bemerkung ist mir in der Tat gemacht worden.

Würde dies wirklich so sein, dann können nur die Pathologanatomen, welche gerade die schwersten Diphtheriefälle beobachten, die Antwort hierauf geben. Ist der Krankheitsprozeß zur Nasenhöhle fortgeschritten, so wird die Sektion es feststellen können:

Wolff, der ganz ausführliche und zuverlässige Untersuchungen über die „Nebenhöhlen der Nase bei Diphtherie, Masern und Scharlach" anstellte, fand unter 23 letal endigenden schweren Diphtherien, welche von ihm seziert wurden, bei 12 deutliche Pseudomembranen in der Nasenhöhle, also bei . . . . 50·0 Proz.

Er sagt: „Die Diphtherie der Nasenhöhlen hat jedesmal auf die Nebenhöhlen übergegriffen. Kommt es zu einer pseudomembranösen Nasendiphtherie, so wandert der Diphtheriebacillus in die Nebenhöhlen (Highmorshöhle, Stirnhöhle, Paukenhöhle, Keilbeinhöhle) hinüber. In den Nebenhöhlen bleiben dann die Diphtheriebazillen zurück. Bei Nasendiphtherie wird nach der Komplikation mit Sepsis die schlechteste Prognose gestellt."

Mallory, der 251 Diphtheriefälle im „Contagious Department of the Boston City Hospital" sezierte, konnte Pseudomembranen nachweisen, welche auf folgende Weise lokalisiert waren:

Auf dem Larynx	86	mal
„ den Tonsillen	74	„
„ der Trachea	73	„
„ der Epiglottis	67	„
„ den Bronchi	44	„
„ der Nasenschleimhaut	43	„



Auf dem weichen Gaumen	15	mal
,, dem Ösophagus	12	,,
,, der Zunge	9	,,
,, dem Magen	5	,,
,, dem Duodenum	1	,,
,, der Vagina	2	,,
,, der Vulva	1	,,
,, der Konjunktiva	1	,,

Bei 315 Fällen ist also die Rachenhöhle ergriffen und nur bei 43 die Nasenschleimhaut.

Max Cohn gibt von seinen 1000 Fällen eine Mortalitätsstatistik, und es ist auffallend, daß mit der Ausbreitung der Rachendiphtherie die Mortalität eine höhere wird:

Lokalisation der Krankheit	Todesfälle
338 mal auf Tonsillen (Erwachsener)	3
151 ,, ,, Tonsillen und Rachen	19
167 ,, ,, Rachen und Nasen	38
172 ,, ,, Larynx	12
172 ,, ein deszendierenter Prozeß	64

Er sagt: „In den ausgesprochenen Sepsisfällen stellten die Nasenrachendiphtherien das Hauptkontingent."

Baginsky konnte bei seinen 525 ausgesprochenen Diphtheriefällen folgende Lokalisation der Pseudomembranen feststellen:

		Todesfälle
Auf Tonsillen	316 mal (Kinder)	6·3 Proz.
,, Tonsillen und Rachen	209 ,, (,,)	21·5 ,,
,, Nasen und Rachen	56 ,, (,,)	38·0 ,,

Wir sehen also, daß die pathologisch-anatomischen Ergebnisse die klinischen ergänzen, und daß die Nasendiphtherie, wenn sie auftritt, meistens als eine Ausbreitung des Rachenprozesses anzusehen ist, welche sofort die Prognose sehr ungünstig macht.

Die ganz leichten, atypischen Nasendiphtherien.

Ebensogut, wie es sehr milde, atypische Rachendiphtherien gibt, bei denen die klinischen Symptome so leicht sind, daß man sie fast nicht bemerkt, gibt es auch Nasendiphtherien, welche unter dem Bilde einer Coryza oder leichten Rhinitis verlaufen, dann und wann mit einer gewissen Hyperämie des Rachens. Der Patient fühlt sich unwohl, sieht anämisch aus, hat etwas frequenten Puls, ohne jedoch wirklich krank zu sein. In der Nase werden virulente Diphtheriebazillen gefunden. Eine Eigenart dieser leichten Nasenentzündung ist es, daß sie so oft chronisch wird,



Wochen und Wochen bestehen bleibt, um plötzlich von selbst wieder zu verschwinden.

Man findet diese leichten Nasenentzündungen mit positivem Diphtheriebazillenbefund öfters bei unterernährten Säuglingen, wo sie epidemisch auftreten können (Blochmann, Conradi, Ballin, Seligmann, Silberschmidt u. a.). Ich selber hatte Gelegenheit, einen derartigen Fall bakteriologisch zu untersuchen. Ein Säugling, welcher Pneumonie, Pyelitis und Peritonitis hatte, aber einen ganz gesunden Rachen und eine gesunde Nase, sollte mit der Sonde ernährt werden, weil er alle Nahrung verweigerte. Nach einigen von diesen Sondenernährungen zeigte die Nase eine erhöhte Sekretion. Im Exsudat konnte ich Diphtheriebazillen nachweisen, welche auch im Rachen zu finden waren; die intrakutane Impfung beim Meerschweinchen ergab eine schwach positive Reaktion, die Säureproduktion in der neutralen Glykose-Pepton-NaCl-Lackmuslösung war nach 24 Stunden deutlich positiv.

Wahrscheinlich war dieses Kind Diphtheriebazillenträger; das öftere Eindringen der Sonde durch die Nase hat vielleicht das Epithel geschädigt, die Schleimhautresistenz dadurch abgenommen, wodurch den Diphtheriebazillen gute Wachstumsbedingungen geboten wurden und sie ihre pathogene Wirkung entfalten konnten. Diphtheriebazillen wurden auch im Rachen gefunden, diese sehr empfindliche Schleimhaut erkrankte aber nicht.

Daß solche nicht als Diphtherie erkannten leichten Nasenkatarrhe öfters Veranlassung gegeben haben zu schweren Rachendiphtherien, ist wohl genügend bekannt. Die Fälle von Seligmann, Cobbett, Burnett, Park und Beebe, Newsholme u. a. haben ja erwiesen, wie groß die Infektionsgefahr bei diesen leichten diphtherischen Nasenkatarrhen sein kann. Interessant ist es dabei, daß man fast immer den Zusammenhang zwischen diesen Katarrhen und einem Diphtheriefall nachweisen kann, und daß diese Fälle meistens erst zur bakteriologischen Untersuchung gekommen sind, weil stets neue Rachendiphtherie in der nächsten Umgebung vorkam, und man nicht wußte, woher die Infektion stammte.

Es ist darum dringend geboten, bei jeder Diphtheriebekämpfung genau auf diese leichten Nasenkatarrhe zu achten.

3. Das Vorkommen der Rhinitis fibrinosa.

Im Gegensatz zur echten Nasendiphtherie bleibt die Rhinitis fibrinosa meistens in der Nase lokalisiert, der Rachen ist ganz frei. Braucht sie auch nicht allein von dem Diphtheriebacillus verursacht zu sein, so spielen doch oft die Diphtheriebazillen die ätiologische Rolle. Sie ist eine rein lokale krupöse Form der Nasendiphtherie und verläuft öfters



chronisch. Nur die bakteriologische Untersuchung kann hier entscheiden, ob die Krankheit eine diphtherische ist oder nicht.

In der Literatur sind nur einige hundert Fälle bekannt.

Gerber untersuchte bakteriologisch 40 Fälle von Rhinitis fibrinosa und fand Diphtheriebazillen bei	72·5	Proz.
Meyer untersuchte 22 Fälle und fand Diphtheriebazillen bei	59·0	,,
Scheller untersuchte 39 Fälle und fand Diphtheriebazillen bei	56·0	,,
Ravenel untersuchte 41 Fälle und fand Diphtheriebazillen bei	82·0	,,

Durchschnittlich sind also **66·0** Prozent der Fälle von Rhinitis fibrinosa diphtherisch; die anderen werden von Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken verursacht.

Über die Ätiologie dieser Krankheit gehen die Meinungen noch sehr auseinander. Einige Forscher meinen, daß, wenn typische Diphtheriebazillen sich vorfinden, diese Schleimhautentzündung durch die pathogene Wirkung dieses Bacillus verursacht wird. Andere Untersucher sind der Meinung, daß in dergleichen Fällen die Diphtheriebazillen als zufällige Schmarotzer anwesend sind (das Kind also Diphtheriebazillenträger ist).

Durch irgendwelchen Umstand sei die Nasenschleimhaut erkrankt, und die Diphtheriebazillen würden neben den natürlichen Saprophyten gefunden, ohne daß sie als die alleinige Ursache dieser Entzündung anzusehen seien. Welcher Meinung man auch zustimmen möge, so ist doch genügend bekannt, daß diese Krankheit wegen ihres milden Verlaufes zwar klinisch keine große Bedeutung hat, epidemiologisch aber desto mehr. Diese Fälle haben öfters schon Veranlassung gegeben zu neuen Fällen von Rhinitis fibrinosa und typischen schweren Rachendiphtherien (Dowson, Ravenel, Abbott, Concetti, Neumann). Gerade das Verbleiben auf der Nasenschleimhaut macht, daß man diese Diphtheriebazillen als die resistentesten Formen ihrer Art zu betrachten hat. Begreiflich ist es, daß die Diphtheriebazillen durch ihr großes Anpassungsvermögen an weniger gute Nährverhältnisse, wozu auch die Nasenschleimhaut zu rechnen ist, diese Krankheit zu einer chronischen machen, weil sie, wenn sie hier einmal eingewöhnt sind, nicht so schnell verschwinden werden. Dadurch eben sind diese chronischen diphtherischen Nasenentzündungen epidemiologisch so sehr zu fürchten.

Wie es zu erklären ist, daß die Nasenentzündungen, bei denen Diphtheriebazillen die ätiologische Rolle spielen, so außerordentlich mild und gutartig verlaufen, ist nicht bekannt. Ob die Nasenschleimhaut das Diphtherietoxin schlecht zu resorbieren vermag, oder ob der Nasenschleim



(das Mucin) spezielle noch unbekannte antitoxisch-bakterizide Eigenschaften hat, oder das mehrschichtige Flimmerepithel, das im Pharynx nicht zu finden ist, eine gewisse Rolle spielt, wissen wir nicht.

Das häufige Erkranken der Nase hier in Holland unter dem Bilde eines Schnupfens, was auch stark beeinflußt wird durch das sehr wechselnde Klima, erweckt jedenfalls den Eindruck, daß die Nasenschleimhaut gar nicht immer imstande ist, einer Infektion entgegenzutreten. An dem ziemlich seltenen Auftreten der diphtherischen Nasenentzündung ist wohl die Beschaffenheit der Nasenmukosa nicht allein Schuld.

Meines Erachtens hat man hier vier Momente, welche ein eventuelles Zustandekommen einer Nasendiphtherie sehr beeinflussen können:

1. Die geringe Affinität des Diphtheriebacillus zur Nasenschleimhaut, weil sie ihm schlechte Lebensbedingungen bietet.

2. Die Intensität der antiinfektiösen-antitoxischen Kraft der Nasenschleimhaut und des Sekrets, welche mehr oder weniger hemmend auf den Diphtheriebacillus wirken kann (lokale Prädisposition).

3. Die Virulenz und Resistenz der betreffenden Diphtheriebazillen.

4. Die mehr oder weniger große körperliche Prädisposition.

Es wird natürlich von dem Gleichgewicht zwischen diesen Faktoren abhängen, ob eine eventuelle Naseninfektion durch Diphtheriebazillen stattfinden kann.

Baginsky gibt davon ein schönes Beispiel. Bei den 525 klinisch sehr genau beschriebenen Diphtheriefällen hat er zeigen können, daß die Intensität der Krankheit, die Schwere der Racheninfektion parallel geht mit dem Auftreten von Nasendiphtherie und letalem Ausgang:

	Nasendiphtherie	Todesfälle
Unter **133** Fällen von einfacher lokalisierter Diphtherie (ziemlich leichtes Krankheitsbild, niedriges Fieber usw.)	1 Fall = 0·74 Proz.	0 Fälle = 0·0 Proz.
Unter **361** Fällen von allgemein toxischer Diphtherie (hohes Fieber mit Erkrankung des gesamten Organismus)	44 Fälle = 12·1 ,,	56 ,, = 15·5 ,,
Unter **29** Fällen von septischer Diphtherie (sehr schweres Krankheitsbild mit Erkrankung des gesamten Organismus, Gangrän) . . .	11 ,, = 38·0 ,,	26 ,, = 90·0 ,,

Vielleicht daß es sich bei der Rhinitis fibrinosa und den ganz leichten chronischen diphtherischen Coryzae, bei ganz intakter, gesunder Rachen-



schleimhaut um eine lokale Herabsetzung der Schleimhautimmunität in dem Wrightschen Sinne handelt, wie bei Furunkulose, lokalen Abszessen, Fisteln usw.

Resümierend können wir also sagen:

Das keineswegs regelmäßige Erkranken der Nase bei der gewöhnlichen Rachendiphtherie, das seltene Vorkommen der primären akuten Nasendiphtherie und der gutartige milde Verlauf der diphtherischen lokal-krupösen, oft chronisch verlaufenden Rhinitis fibrinosa, der Coryzae und leichten Rhinitiden liefern uns den Beweis, daß der Diphtheriebacillus kein gewöhnlicher Gast der Nasenschleimhaut ist und seine pathogenen Eigenschaften bei weitem besser auf der Rachenschleimhaut entfalten kann.

Der Klebs-Loefflersche Diphtheriebacillus hat eine viel größere Affinität zur Rachenschleimhaut als zur Nasenschleimhaut.

Im allgemeinen darf man sagen: Je weiter vom Rachen entfernt, desto seltener zeigen sich die diphtherischen Entzündungen.

Scheller fand von 887 Diphtheriefällen 91·3 Prozent Rachendiphtherie, 2 Prozent Nasendiphtherie und nur 1 mal diphtherische Konjunktivitis; Cohn auf 1000 Diphtheriefälle nur 2 mal eine diphtherische Konjunktivitis, 1 mal Diphtherie des Gehörganges, 1 mal Wunddiphtherie usw.

Baginsky von 525 Diphtheriefällen, wovon 100 Prozent Rachendiphtherie, nur bei 3 Fällen eine diphtherische Konjunktivitis.

6. Die Klebs-Loefflerschen Diphtheriebazillen nach der klinischen Heilung des Diphtheriekranken.

Roux und Yersin haben zuerst 1890 darauf hingewiesen, daß die Diphtheriebazillen mit der Heilung des diphtherischen Prozesses nicht sogleich verschwinden, sondern nach dem Verschwinden der Pseudomembran noch 2 Wochen auf der Rachenschleimhaut verbleiben können. Dies wurde kurz darauf zuerst von Escherich, Loeffler und Abel bestätigt, und später sind noch unendlich viele Untersuchungen dazu gekommen, welche gleiche Befunde ergaben.

Loeffler gebührt wieder das große Verdienst, daß er diesen Befund sofort zur Diphtheriebekämpfung herangezogen hat, indem er 1894 auf dem 8. Internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie in Budapest den Antrag stellte, daß Diphtherierekonvaleszenten nicht eher zum freien Verkehr mit anderen zurückkehren dürfen, bevor es bakteriologisch festgestellt worden ist, daß die Diphtheriebazillen völlig verschwunden sind.

Daß die Diphtherie eine ziemlich leicht zu bekämpfende Krankheit ist, muß wohl an erster Stelle dem Umstande zugeschrieben werden, daß, wie ich schon im Kapitel 3 ausgeführt habe, der Diphtheriebacillus viel mehr zu den **obligaten** Parasiten gehört denn zu den fakultativen, daß er wegen seiner hohen Ansprüche an Nahrung usw. ziemlich schwer ein saprophytisches Leben führen kann.

Folgende Statistiken dürften das noch weiter beweisen:

Kolle untersuchte 750 Diphtheriefälle so lange, bis keine Diphtheriebazillen mehr gefunden wurden. Es verschwanden die Bac. diphtheriae:

Bei	325	Fällen	nach	3	Tagen
,,	201	,,	,,	5—7	,,
,,	84	,,	,,	12	,,
,,	69	,,	,,	15	,,
,,	57	,,	,,	21	,,
,,	11	,,	,,	28	,,
,,	5	,,	,,	35	,,
,,	1	Fall	,,	50	,,

Scheller fand bei 339 Diphtheriefällen, daß die Diphtheriebazillen nachweisbar waren:

Unter	10	Tagen	bei	75	Personen
,,	11	,,	,,	264	,,
,,	21	,,	,,	119	,,
,,	31	,,	,,	62	,,
,,	41	,,	,,	35	,,
,,	51	,,	,,	26	,,
,,	61	,,	,,	18	,,
,,	90	,,	,,	8	,,

von Drigalsky, welcher über die Diphtherie in Halle Erfahrung hat, fand unter 2800 Fällen nur bei 6 Diphtheriebazillen noch nach 4 Wochen im Rachen.

Tjaden fand, daß unter 1338 Diphtheriefällen in Bremen

33	Prozent	nach	2	Wochen
25	,,	,,	3	,,
10	,,	,,	5	,,

keine Bac. diphtheriae mehr hatten.

Otto sah die Diphtheriebazillen verschwinden

bei	45	Prozent	nach	4	Tagen
,,	55	,,	,,	10	,,
,,	85	,,	,,	20	,,
,,	98	,,	,,	30	,,



Büsing fand unter 2063 Fällen, welche er untersuchte, bis keine Diphtheriebazillen mehr gefunden wurden,

55 Prozent nach 2 Wochen
70 ,, ,, 3 ,,

frei von Bac. diphtheriae.

Ich selber sah auch meistens die Diphtheriebazillen nach 2 oder 3 Wochen verschwinden.

Die Zahlen von diesen verschiedenen Statistiken stimmen also ziemlich gut überein. — Durchschnittlich verschwinden die Diphtheriebazillen nach 2 bis 3 Wochen nach dem Ausbruch der Krankheit.

Aus diesen Zahlen tritt also deutlich hervor, was Beck schon 1890 am infizierten Tiere hat beweisen können, daß der Diphtheriebacillus auf der ganz intakten Schleimhaut kaum imstande ist zu leben.

$^2/_3$ der Diphtheriekranken verlieren die Diphtheriebazillen, wenn die Pseudomembranen verschwinden, die Schleimhaut in Heilung übergeht, das Epithel sich regeneriert, und die Flora wieder zu normalen Verhältnissen zurückkehrt. Das übrige $^1/_3$ der Diphtheriekranken braucht längere Zeit, um sich selbst zu desinfizieren, 6 Wochen, 2 Monate, und dann sind noch äußerst hartnäckige Fälle bekannt, wo sich die Diphtheriebazillen mehrere Monate bis ein Jahr mit voller Virulenz hielten, trotz Mundspülungen und Insufflationen mit allen möglichen Antiseptica (Seligmann, Prip, Schäfer u. a.). Daß bei solchen Fällen mehrere Faktoren zusammenarbeiten müssen, um dies zu ermöglichen (individuelle Prädisposition, lokale Prädisposition, erhöhte Resistenz der Diphtheriebazillen) ist wohl wahrscheinlich (siehe noch Seite 54).

Obwohl die Diphtheriebazillen hier auch am häufigsten auf der Rachenschleimhaut zurückbleiben, kann es uns doch nicht wundern, daß solche resistentere Bazillenformen auch auf der für die Diphtheriebazillen weniger günstigen Nasenschleimhaut verbleiben, und wenn sie einmal durch ihr Anpassungsvermögen an sie gewöhnt sind, auch da lange verbleiben können.

Wahrscheinlich ist, wie Wolff und Mallory am Sektionstisch haben feststellen können, daß die Diphtheriebazillen, welche in der Nasenhöhle zurückbleiben, aus den Nasennebenhöhlen (Antrum Highmori usw.) stammen, welche bei Diphtherie ja öfters mit erkranken. Die Diphtheriebazillen bleiben in diesen tiefen Höhlen zurück und kommen dann und wann schubweise wieder in der Nasenhöhle zum Vorschein, wie bei der Meningitis cerebrospinalis (Weichselbaum). Man wird dies also am meisten zu erwarten haben bei den geheilten Fällen von allgemeintoxischer



und septischer Diphtherie, wo sich eben die Nasenerkrankung (Nebenhöhlenerkrankung) am häufigsten zeigt.

Die Untersuchungen Bonhoffs sind in diesem Verbande sehr interessant. Während er nur bei 0·95 Prozent allein Diphtheriebazillen im Blute hat nachweisen können, hat er sie bei 53 Prozent in der Zerebrospinalflüssigkeit, wenn auch sehr spärlich, auffinden können. Es ist denn auch sehr wahrscheinlich, daß die Diphtheriebazillen via der Nase (Lamina cribrosa) in die Spinalflüssigkeit hineingelangten, weil bei diesen schweren Fällen eine sehr hohe Zahl von schwerer Nasendiphtherie bestand, nämlich 66 Prozent.

Ich selbst sah bei drei geheilten Rachendiphtherien die Diphtheriebazillen nur in der Nase zurückbleiben, und die Fälle Wolffs und Pughs, Dowson u. a. liefern wohl den größten Beweis, wie notwendig es eben ist, bei jeder Untersuchung eines Diphtherierekonvaleszenten die Nasenuntersuchung nicht zu unterlassen. Viele gibt es noch, welche die Nasenuntersuchung von Rekonvaleszenten und gesunden Bazillenträgern vernachlässigen; die Diphtherie sei eine typische Rachenkrankheit, und die Nase habe damit nichts zu schaffen. Es ist auffallend, wie wenig man in der Literatur Angaben von Nasenuntersuchungen auf Diphtheriebazillen findet. Meine Erfahrung geht dahin, daß die Nasenuntersuchung von ebenso großer Wichtigkeit ist, wie diejenige der Rachenschleimhaut. Aus den neulichen Untersuchungen Schürmanns geht das wohl am deutlichsten hervor (Seite 60 und Kapitel 11).

Selbstverständlich ist, daß bei der Rhinitis fibrinosa und all den anderen diphtherischen Nasenentzündungen die Diphtheriebazillen nach der klinischen Heilung besonders auf der Nasenschleimhaut zurückbleiben werden.

7. Die Klebs-Loefflerschen Bazillen bei denjenigen, welche mit Diphtherie in Berührung gekommen sind (die gesunden Bazillenträger, Diphtheriekontakte).

Der Befund Loefflers, kurz nach der Entdeckung des Diphtheriebacillus, wo er bei einem ganz Gesunden virulente Diphtheriebazillen auf der Rachenschleimhaut antraf, was ihn selbst zu Zweifeln an der ätiologischen Bedeutung des Diphtheriebacillus gebracht hat, wurde durch den Befund von Roux, Escherich u. a. bei Diphtherierekonvaleszenten bestätigt, wo es sich eben zeigte, daß Diphtheriebazillen sich auch auf den Schleimhäuten ganz Gesunder aufhalten können.

Über die Frequenz dieser „Bazillenträger" hat Loeffler zuerst Zahlen



geben können. Während einer Schulepidemie in Greifswald 1894 wurden von ihm und Abel 160 gesunde Kinder bakteriologisch untersucht, von denen sich 4 als Diphtheriebazillenträger zeigten. Im Jahre 1897 hat Fibiger auf glänzende Weise gezeigt, daß er eine bis dahin stets wiederkehrende Diphtherieepidemie in einem Gymnasium in Herlufsholm mit vollem Erfolge hat bekämpfen können durch Aufspüren und Isolieren der gesunden Diphtheriebazillenträger. Seitdem ist überall die große epidemiologische Bedeutung dieser gesunden Bazillenträger zutage getreten, und jene Bekämpfungsmethode mit den besten Resultaten befolgt worden. Jetzt gibt es wohl kaum jemand mehr, der nicht davon überzeugt ist, daß die Desinfektion von Räumen, in denen die Diphtheriekranken während der Inkubationszeit und Krankheit sich aufhielten, von Gegenständen usw. nutzlos ist, wenn nicht vor allem die Keimträger, die lebendigen Infektionsquellen, isoliert werden. Was im vorigen Kapitel über das Verschwinden der Diphtheriebazillen bei Rekonvaleszenten gesagt wurde, gilt auch für den gesunden Bazillenträger.

Die Statistik Ottos, der zugleich mit den Rekonvaleszenten die gesunden Diphtheriekontakte untersuchte, gibt ein schönes Beispiel dafür, daß die Verhältnisse bei beiden demselben Gesetze unterworfen sind.

Unter 68 Diphtheriebazillenträgern waren frei von Diphtheriebazillen:

37 Prozent nach 2 Tagen
53 ,, ,, 4 ,,
84 ,, ,, 20 ,,

Daß bei sogenannten „Dauerausscheidern", auch bei den ganz gesunden Diphtheriekontakte vorkommen können, ist aus der Literatur genügend bekannt (Lehrer in Schulen, Pflegerinnen in Spitälern usw.). Solche ganz gesunden Keimträger sind natürlich am gefährlichsten da, wo sie mit vielen anderen, besonders Kindern zusammenleben (Schulen, Anstalten, Krankenhäuser usw.). Man sieht dann oft die Epidemien erst aufhören, wenn solche hartnäckigen Keimträger isoliert werden.

Wie eben die Beschaffenheit der Schleimhaut einen großen Einfluß auf das Haftenbleiben der Diphtheriebazillen bei den gesunden Diphtheriekontakten ausübt, möge die interessante Statistik der Diphtheriestation in Breslau zeigen: Unter 139 Personen mit anormaler Rachenschleimhaut, welche mit Diphtherie in Berührung gekommen waren, wurden bei 70 Prozent Diphtheriebazillen gefunden; unter denjenigen mit ganz gesunden Schleimhäuten nur bei 8 bis 10 Prozent.

Goadby untersuchte 100 gesunde Schulkinder; bei 42 Kindern mit anormaler Pharynxschleimhaut wurden 14 mal Diphtheriebazillen ge-

funden = 34 Prozent; bei den übrigen 58 Kindern mit gesunden Schleimhäuten nur 4 mal = 7 Prozent.

Wenn wir unsere Aufmerksamkeit auf die große Kategorie der gesunden Diphtheriebazillenträger lenken, so ist es auffallend, wie groß der Parallelismus ist zwischen den Keimträgern und den Diphtheriekranken, mit anderen Worten, je inniger der Kontakt mit dem Diphtheriekranken, desto häufiger werden die Diphtheriebazillen auf gesunde Schleimhäute verpflanzt.

Ich habe versucht, darüber einige Klarheit zu erlangen. Aus den ungeheueren Mengen von Untersuchungen werde ich hier nur die „zuverlässigsten" verwerten, bei denen nicht allein der morphologische Befund, sondern auch entweder Säureproduktion aus Glykose oder Virulenzprüfung die Diagnose Diphtheriebacillus bestätigt haben.

Um den strengen Parallelismus zwischen Diphtheriekranken und Bazillenträgern nachzuweisen, möchte ich die Diphtheriebazillenträger in 5 verschiedene Kategorien einteilen, je nach der Innigkeit des Kontaktes mit Diphtherie.

a. Kategorie I umfaßt die nächsten Verwandten des Diphtheriekranken, also Eltern und Geschwister.

Cobbett untersuchte alle Mitglieder einer Familie (9 Personen) und fand Bac. diphtheriae bei	100·0	Proz.
Park untersuchte alle Mitglieder einer Familie (4 Personen) und fand Bac. diphtheriae bei	100·0	,,
Scheller in 3 Familien mit 16 Personen Bac. diphtheriae bei	87·5	,,
Park und Beebe in 14 infizierten Familien mit 48 Personen Bac. diphtheriae bei	50·0	,,
Williams in einer infizierten Familie mit 5 Personen Bac. diphtheriae bei	60·0	,,
Spirig in 2 Familien mit 9 Personen Bac. diphtheriae bei	66·6	,,
Durchschnittliche Prozentzahl	**66·0**	,,

In anderen Familien, wo die Isolierung des Kranken gründlich vorgenommen wurde, Bac. diphtheriae nur bei 10 Prozent der Hausgenossen.

b. Kategorie II umfaßt diejenigen, welche in Krankenhäusern oder Anstalten Diphtheriekranke behandeln und pflegen, also Ärzte, Krankenschwestern und Studenten.

Richmond und Salter untersuchten den Rachenschleim von 29 Ärzten, Pflegerinnen und Studenten und fanden Bac. diphtheriae bei	48·0	Proz.
Seligmann unter 27 Pflegerinnen Bac. diphtheriae bei . .	40·0	,,



Lippmann unter 250 vom Personal eines Krankenhauses Bac. diphtheriae bei . . . . 50·0 Proz.

Pugh unter 56 Krankenschwestern Bac. diphtheriae bei 12·5 „

Ritter unter 18 Personen, welche Diphtheriekranke pflegten, Bac. diphtheriae bei . . . . 11·0 „

Fibiger unter 53 Personen des Krankenhauspersonales Bac. diphtheriae bei . . . . 6·0 „

Durchschnittliche Prozentzahl . . . . **37·0** „

c. Kategorie III umfaßt Bewohner von Kasernen und Pensionaten, also Militär und Schüler.

Peck unter 100 Schülern eines Pensionates Bac. diphtheriae bei . . . . 31·0 Proz.

Gabrischewsky unter 66 gesunden Kindern eines Pensionates Bac. diphtheriae bei . . . . 31·5 „

Arkwright unter 537 Knaben einer Militärschule (Duke of York school) Bac. diphtheriae bei . . . . 21·0 „

Aaser unter 89 Militärs aus der Kaserne zu Kristiania Bac. diphtheriae bei . . . . 19·0 „

Thure Hellström unter 706 Gesunden aus der Kaserne zu Stockholm Bac. diphtheriae bei . . . . 19·0 „

Otto in einer Kaserne Bac. diphtheriae bei . . . . 34·0 „

Roussel und Malard unter 78 Gesunden aus der Kaserne des 2. Reg. d'artillerie coloniale Bac. diphtheriae bei. . . 32·0 „

Durchschnittliche Prozentzahl . . . . **23·0** „

d. Kategorie IV umfaßt Personen, welche in Krankenhäusern oder Spitälern mit Diphtheriekranken zusammen gepflegt wurden, selbst aber gesunde Rachen und Nasen hatten.

In dem Bethany House (Minnesota Board of Health 1900), wo 3 Diphtheriefälle vorgekommen waren, wurden unter den 69 Bewohnern Bac. diphtheriae gefunden bei . . . . 28·0 Proz.

Müller untersuchte systematisch 100 Kinder in einem Krankensaal der Heubnerschen Klinik. Bei der ersten Untersuchung fand er bei 4 Kindern Bac. diphtheriae. Später kamen 6 neu aufgenommene Kinder hinzu; 14 Kinder bekamen jetzt während ihres Aufenthaltes auf dem Saal Bac. diphtheriae im Rachen, also im ganzen Bac. diphtheriae bei . . . . 14·0 „

Müller sah, daß die Infektion von Kind zu Kind weiterging. Hieraus ist auch wieder zu ersehen, wie unbemerkt die



Diphtherie durch nicht an dieser Krankheit leidende Kinder in ein Krankenhaus eingeführt werden kann.

Graham Smith fand unter 48 Patienten und Pflegerinnen eines Krankensaales Bac. diphtheriae bei . . . . 12·0 Proz.

Büsing fand unter 42 Patienten eines Krankensaales Bac. diphtheriae bei . . . . 12·0 „

Johannessen fand bei einer Untersuchung von 38 Patienten eines Krankensaales Bac. diphteriae bei . . . . 18·2 „

Park und Beebe untersuchten 55 Kinder in dem New York Foundling Hospital und fanden Bac. diphtheriae bei . . 10·0 „

Seligmann in einer Idiotenanstalt, wo immer Diphtherie auftrat, unter 126 Versuchen Bac. Diphtheriae bei. . . . 10·0 „

Durchschnittliche Prozentzahl . . . . **14·0** „

e. Kategorie V umfaßt die gesunden Schulkinder, welche die mit Diphtherie infizierten Schulen besuchen.

Crowley und Erich untersuchten die Rachenschleimhaut von 93 Lehrern und Kindern einer Klasse, wo nicht weniger als 80 Diphtheriefälle vorgekommen waren, und fanden Bac. diphtheriae bei . . . . 45·0 Proz.

Denny bei 190 Knaben einer Zuchtschule, wo 10 Diphtheriefälle vorgekommen waren, Bac. diphtheriae bei . . . . . 9·0 „

Graham Smith bei einer Schulepidemie in Colchester unter 519 untersuchten gesunden Kindern Bac. diphtheriae bei 10·4 „

Tomas bei 29 Schulepidemien Bac. diphtheriae bei . . . . 7·5 „

Ustvedt untersuchte 3 Schulen mit 4211 Kindern und fand Bac. diphtheriae bei . . . . 4·5 „

Loeffler und Abel unter 160 Schulkindern Bac. diphtheriae bei . . . . 2·5 „

Leegaard unter 341 Knaben aus 4 Klassen Bac. diphtheriae bei . . . . 2·0 „

Geirsvold unter 967 Schülern Bac. diphtheriae bei . . . 9·0 „

Lomry untersuchte 32 Schulen in 2146 Einzeluntersuchungen im belgischen Luxemburg und fand Bac. diphtheriae bei 6·6 „

Durchschnittliche Prozentzahl . . . . **7·0** „

Wenn wir die Zahlen dieser letzten Kategorie prüfen, so sehen wir, daß Crowley und Erich eine sehr hohe Prozentzahl fanden, nämlich 45·0 Prozent, aber es waren auch nicht weniger als **80** Diphtheriefälle vorgekommen. Bei den anderen Untersuchern, wo die Prozentzahl zwischen 2·5 und 10 Prozent schwankt, ist die Zahl der vorgekommenen Diphtherie-



fälle auch bedeutend niedriger. Es besteht denn auch ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl Diphtheriekranker und der Anzahl Bazillenträger.

Folgende Beispiele dürften diesen strengen Parallelismus noch viel deutlicher beleuchten.

Seligmann untersuchte bakteriologisch eine Anzahl Säuglinge, welche in verschiedenen Säuglingsstationen eines Kinderkrankenhauses gepflegt wurden, und fand folgende Zahlen:

Säuglingshaus	II	1	Diphtheriefall	und	1	Diphtheriebazillenträger
,,	I	2	Diphtheriefälle	,,	4	,,
,,	IV	4	,,	,,	6	,,
,,	III	4	,,	,,	10	,,
,,	V	8	,,	,,	18	,,

Frank in einer Mädchenschule:

Januar	11	Bazillenträger	11	neue	Diphtheriefälle
Februar	13	,,	8	,,	,,
März	3	,,	0	,,	,,
April	8	,,	1	,,	,,

Wenn wir die Untersuchung von Crowley und Erich also nicht mitrechnen, weil sie nicht das natürliche Schulverhältnis darstellt, so ist die Durchschnittsprozentzahl für die normalen Schulkinder **7·0** Prozent.

Vergleichen wir jetzt alle Durchschnittsprozentzahlen miteinander, so fällt die starke konstante Abnahme sofort auf, welche in unmittelbarem Zusammenhang steht mit der Innigkeit des Kontaktes mit den Diphtheriekranken:

66·0 Proz. gesunde Diphtheriebazillenträger unter denjenigen, welche in unmittelbarer Nähe des Diphtheriekranken sich aufhalten (Eltern und Geschwister).

37·0 ,, gesunde Diphtheriebazillenträger unter denjenigen, welche Diphtheriekranke behandeln und pflegen (Ärzte, Pflegerinnen, Studenten).

23·0 ,, gesunde Diphtheriebazillenträger unter denjenigen, welche Kasernen und Pensionate bewohnen.

14·0 ,, gesunde Diphtheriebazillenträger unter denjenigen, welche in Krankenhäusern und Anstalten zugleich mit Diphtheriekranken gepflegt werden.

7·0 ,, gesunde Diphtheriebazillenträger unter Schulkindern, welche die mit Diphtherie infizierte Schule besuchen (siehe Fig. 1).



Die Prozentzahl ist also am niedrigsten bei den Schulkindern, und das läßt sich auch gut verstehen. Durch die permanente Aufsicht der Lehrer ist der Kontakt zwischen den Schülern nicht innig genug, daß die Diphtheriebazillen leicht weiter verbreitet werden können. Es ist denn auch sehr wahrscheinlich, wie Stokvis, Ustvedt, von Drigalsky, Angus Mc Donald u. a. meinen, daß die Diphtherie vielmehr als eine „Hausinfektion" denn als eine Schulinfektion zu betrachten ist. Doch kann die Schule eine große Infektionsquelle bieten, wenn die Diphtheriefälle und Bazillenträger nicht sofort erkannt und isoliert werden.

Interessant ist die Prozentzahl der Kasernenbewohner und Pensionate, wenn wir sie denjenigen der Schule gegenüberstellen. Nur das Zusammenschlafen und die gemeinschaftlichen Mahlzeiten (verringerter Kontakt) machen, daß hier die Zahl der Bazillenträger sofort in die Höhe getrieben wird. Das Beispiel Tjadens ist in diesem Verbande zu schlagend, um es hier nicht zu erwähnen. Tjaden wollte in Familien, in denen Diphtherie vorgekommen war, feststellen, welche Personen die höchste Prozentzahl an Diphtheriebazillenträgern aufwiesen, und fand:

bei den Müttern	15·5	Proz. Bazillenträger
„ „ Vätern	7·7	„ „
„ „ Geschwistern	10·0	„ „
„ „ übrig. Hausgenossen (Dienerschaft usw.)	2·8	„ „

Auch hier ist sofort zu ersehen, daß diejenigen, welche in unmittelbarer Nähe der Kranken verweilen, die höchsten Zahlen geben.

Der strenge Parallelismus zwischen Anzahl von Diphtheriebazillenträgern und Diphtheriekranken macht die folgende Schlußfolgerung berechtigt:

Je inniger der Kontakt mit dem Diphtheriekranken, desto mehr Diphtheriebazillenträger.

Soweit ich weiß, sind die Untersuchungen dieses Kapitels alle an der Rachenschleimhaut vorgenommen; die Nasenuntersuchung ist auch hier wieder nicht in Betracht gekommen.

Pugh gibt uns jedoch ein Beispiel von einem Kinde, das Diphtheriebazillen nur in der Nase hatte, selbst völlig gesund war, dessen 2 Schwestern aber an Rachendiphtherie litten.

Van Riemsdyk sah bei einem gesunden Lehrer virulente Diphtheriebazillen nur in der Nase; in seiner Schule waren Diphtheriefälle vorgekommen.



Trump fand bei einer Hausinfektion Diphtheriebazillen mehr in der Nase als im Rachen.

Graham Smith gibt in seiner Monographie eine Statistik von Fällen, wo bei gleichzeitiger Untersuchung der Nasen- und Rachenhöhle allein die Nase mit Diphtheriebazillen infiziert gefunden wurde. Nach diesen Angaben hatten 6·3 Prozent der gesamten Diphtheriekontakte und 1·9 Prozent der Schulkinder nur infizierte Nasen.

Schürmann gibt folgende Zahlen von 8885 Diphtherieuntersuchungen aus dem Untersuchungsamte für ansteckende Krankheiten in Halle:

Unter **1068** Nasensekretproben wurden bei **17** Prozent virulente Diphtheriebazillen gefunden.

Unter **7770** Rachensekretproben wurden bei **21** Prozent virulente Diphtheriebazillen gefunden.

Obwohl auch hier wieder deutlich die Prädilektion der Diphtheriebazillen für den Pharynx zutage tritt, wird man doch nie die Nasenuntersuchung unterlassen dürfen, weil es eben bei Diphtheriekontakten darauf ankommt, Bazillenträger aufzusuchen, und man im voraus nicht wissen kann, ob man es nicht mit einem Nasendauerausscheider zu tun hat.

8. Das Vorkommen von Klebs-Loefflerschen Bazillen bei Gesunden, welche nicht mit Diphtherie in Berührung gekommen sind.

Die Zahlen, welche hierüber publiziert sind, gehen weit auseinander, und das ist wohl dem Umstande zuzuschreiben, daß die Nachfrage, ob die betreffenden Personen wirklich nicht mit Diphtherie in Berührung gekommen sind, nicht mit genügender Zuverlässigkeit geschehen ist.

Ich will hier also nur solche Untersuchungen erwähnen, von denen man in jeder Hinsicht sagen kann, daß sie gewissenhaft vorgenommen sind.

Kober, der sich selbst über die außerordentlich hohen Zahlen der anderen Untersucher wunderte, untersuchte 600 normale Schulkinder aus Breslau, bei denen ein Diphtheriekontakt nicht nachgewiesen werden konnte, und fand Bac. diphtheriae bei . . . . 0·83 Proz.

Graham Smith untersuchte 362 Personen und fand Bac. diphtheriae bei . . . . 0·27 „

Park und Beebe in New York untersuchten 830 Personen und fanden Bac. diphtheriae bei . . . . 0·6 „



Der Massachusetts Board of Health untersuchte in Providence 927 Nichtkontakte und fand Bac. diphtheriae bei . . . . 0·3 Proz.

Scheller gelegentlich einer Massenuntersuchung Bac. diphtheriae bei . . . . 0·0 ,,

Joh. Fibiger unter 82 Nichtkontakten Bac. diphtheriae bei 0·0 ,,

Cobbett unter 43 nicht kontakten Schulkindern Bac. diphtheriae bei . . . . 0·0 ,,

Lomry „en dehors de tout cas de Diphtherie depuis plusieurs années“ (La Diphthérie dans le Luxembourg belge) Bac. diphtheriae bei . . . . 0·0 ,,

Für Dörfer, wo jeder Kontakt mit Diphtherie ausgeschlossen werden konnte, weil in den letzten 8 bis 10 Jahren kein einziger Fall von Diphtherie oder verdächtiger Angina vorgekommen war, fand ich folgende Zahlen:

Stokvis und van Riemsdyk unter 50 Kindern aus der Veluwe und Limburg (Holland) Bac. diphtheriae bei . . . . . . 0·0 Proz.

Steenmeyer in Schelluinen (Holland) Bac. diphtheriae bei 0·0 ,,

Ustvedt in Norwegen, Bac. diphtheriae bei . . . . 0·0 ,,

Cobbett unter 90 Knaben einer Zuchtschule, in der seit mehreren Jahren kein einziger Diphtheriefall vorgekommen war, Bac. diphtheriae bei . . . . 0·0 ,,

Roux und Yersin in einem Seedorf Caën, wo in den letzten Zeiten kein einziger Diphtheriefall vorgekommen war, Bac. diphtheriea bei . . . . 0·0 ,,

In den Großstädten sehen wir also doch noch einige Fälle mit positivem Diphtheriebazillenbefund; dies kann uns aber gar nicht wundern; denn in einer Großstadt, wo es immer Diphtherie gibt, ist es außerordentlich schwer zu wissen, ob jemand mit Diphtheriebazillen in Berührung gekommen ist oder nicht. Wir denken dabei sofort an die ganz leichten diphtherischen Anginae, welche entweder ganz übersehen oder doch nicht als diphtherisch angesehen werden, und an die gesunden Bazillenträger, mit denen man vielleicht öfters in Berührung kommt, ohne es zu wissen.

In Dörfern, wo in den letzten Jahren kein einziger Diphtheriefall oder verdächtige Angina vorgekommen ist, und wo selbstverständlich, infolge des geringen Außenverkehrs der Bewohner, gar nicht einmal zu reden von den Kindern, jeder Kontakt mit Diphtherie mit größter Sicherheit auszuschließen ist, sehen wir keinen einzigen Diphtheriebazillenträger. Statt also den Parallelismus zwischen Bac. diphtheriae



100 % 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

Diphtherie-bazillen bei klinisch an Diphtherie erkrankten Personen.
Diphtherie-bazillen bei den nächsten Verwandten des Diphtherie-kranken.
Diphtherie-bazillen bei denjenigen, welche Diphtherie-kranke behandeln und pflegen.
Diphtherie-bazillen bei denjenigen, welche Kasernen und Pensionate bewohnen.
Diphtherie-bazillen bei denjenigen, welche mit Diphtherie-kranken zusammen in Anstalten gepflegt werden.
Diphtherie-bazillen bei Schul-kindern, welche die mit Diphtherie infizierte Schule besuchen.
Diphtherie-bazillen bei denjenigen, welche nicht mit Diphtherie in Kontakt gekommen sind, in Groß-städten.
Diphtherie-bazillen bei denjenigen, welche nicht mit Diphtherie in Kontakt gekommen sind, in Dörfern, wo in den letzten 8 Jahren kein einziger Diphtherie-fall vorgekommen ist.

Fig. 1.
Diphtheriebazillenbefund in Prozenten bei klinisch an Diphtherie erkrankten Personen und bei denjenigen, welche mehr oder weniger mit Diphtherie in Berührung gekommen sind.

und Diphtherie zu schwächen, ist dieser Befund nur ein neuer Beweis für meine Behauptung.

Die Kurve sinkt also immer mehr herab, von 66·0 bis 0·0 Prozent, je nachdem der Kontakt mit Diphtherie weniger innig wird (Fig. 1). Es ist darin ein so großer und strenger Parallelismus zu erblicken, daß die Behauptung von v. Behring, daß die Diphtheriebazillen ubiquitär seien und ebenso wie die Pneumokokken überall gefunden werden könnten, auch da, wo sich die betreffende Krankheit gar nicht zeigt, absolut keinen Grund hat und durch diese Tatsachen widerlegt wird.



Werden Diphtheriebazillen bei Gesunden gefunden, so wird man, wenn man nur gut nachforscht, immer imstande sein, den Kontakt mit Diphtherie nachzuweisen.

Es besteht ein strenger Parallelismus zwischen Diphtheriekranken und gesunden Bazillenträgern.

Keine Diphtheriebazillen ohne Diphtherie.

9. Zur Lokalisation des klassischen Bac. Hofmanni im menschlichen Körper.

Der typische Pseudodiphtheriebacillus, wie Hofmann ihn zuerst im Jahre 1887 ausführlich beschrieben hat, ist überall in der Literatur als ein Bewohner der Nasenrachenhöhle bekannt.

Von Anfang an, seit ich mich mit der bakteriologischen Untersuchung von Rachen- und Nasenhöhle, besonders von Kindern, beschäftigt habe, ist mir folgende Eigentümlichkeit stets aufgefallen: die Anhäufung des Bac. Hofmanni auf der Nasenschleimhaut. Dies war so auffallend und zeigte sich so konstant, daß es nicht reiner Zufall sein konnte.

Wurde der Bac. Hofmanni zugleich auch im Rachenschleim gefunden, dann war die Anzahl erstens sehr viel geringer, und zweitens waren die Bazillen mit anderen Bakterien so verunreinigt, daß von einer Reinzüchtung kaum die Rede sein konnte.

Ich für meine Person habe den Eindruck bekommen, daß der Bac. Hofmanni ohne Zweifel eine sehr viel größere Affinität zur Nasenschleimhaut zeigt — und als ein echter Nasenhöhlenbewohner aufgefaßt werden muß.

Selten findet man in der Literatur Angaben, daß Rachen- und Nasenhöhle von eventuellen Keimträgern zugleich untersucht wurden. Der Gedanke, daß die Diphtherie eine primäre Rachenkrankheit ist, steht bei den Forschern so im Vordergrund, daß die Nasenuntersuchung meistens nicht in Betracht gezogen wird. Um aber eine größere Affinität eines bestimmten Mikroorganismus gegenüber Rachen- oder Nasenhöhle feststellen zu können, ist eine gleichzeitige Untersuchung dieser beiden Schleimhäute bei demselben Individuum geboten, wie ich selbst sie auch immer vorgenommen habe. Glücklicherweise habe ich noch einige Forscher auffinden können, welche diese gleichzeitige Untersuchung auch vorgenommen haben, und zu meiner Freude stimmen die Zahlen mit den meinigen überraschend überein.

Bei den Diphtheriekontakten fand:

van Riemsdyk bei einer Schuluntersuchung Bac. Hofmanni im Rachen allein bei . . . . 3·0 Proz.



Bac. Hofmanni in der Nase allein bei	44·0	Proz.
in Nasen und Rachen bei	8·0	,,
Stadler unter 464 untersuchten Kindern bei 49 Bac. Hofmanni im Rachen allein	10·5	,,
bei 186 Bac. Hofmanni in der Nase allein	40·0	,,
Das Massachusetts Committee (1902) in Minnesota fand unter 1154 untersuchten Kindern Bac. Hofmanni im Rachen allein bei	14·5	,,
in der Nase allein bei	33·0	,,
De Simoni ohne genaue Zahlen anzugeben, sagt: „Die Pseudodiphtheriebazillen sind als gewöhnliche Kommensalen der Nasenschleimhaut aufzufassen."		
Lesieur fand Bac. Hofmanni im Rachen allein bei	3·0	,,
in der Nase allein bei	43·0	,,
Pugh fand unter 414 untersuchten scarlatinakranken Kindern Bac. Hofmanni im Rachen allein bei	16·0	,,
in der Nase allein bei	56·5	,,
Richardière und Tollemer von 16 Untersuchten (Krankenhauspersonal) im Rachen allein bei	18·6	,,
in der Nase allein bei	62·0	,,

Bei Nichtdiphtheriekontakten ist es dasselbe.

Untersuchungen des Massachusetts Committee (1902) in Ontario unter 50 Erwachsenen Bac. Hofmanni im Rachen allein bei	6·0	,,
in der Nase allein bei	14·0	,,
Boston unter 892 Erwachsenen Bac. Hofmanni im Rachen allein bei	5·0	,,
in der Nase allein bei	37·0	,,
Providence unter 927 Erwachsenen und Kindern Bac. Hofmanni im Rachen allein bei	1·0	,,
in der Nase allein bei	15·0	,,

Um gegenüber dem Diphtheriebacillus die größere Affinität des Hofmannschen Bacillus zur Nasenschleimhaut zu zeigen, mögen die Untersuchungen von Lambert Lack in diesem Zusammenhange genannt werden:

Bei 13 Prozent Diphtheriebazillen in der Nase,
,, 52 ,, Hofmannsche Bazillen in der Nase.

Merkwürdig ist es, daß die höchsten Zahlen (die von Pugh und Richardière und Tollemer) aus Krankenhäusern stammen; die Verhältnisse sind da natürlich andere, die Infektionsmöglichkeit größer; durch



die permanente Rückenlage ist die Aspiration von Mikroorganismen von der Nase aus zum Rachen auch eine viel größere. Der Unterschied zwischen Rachen und Nasen ist aber auch hier verhältnismäßig derselbe.

Als Durchschnittszahlen bekommt man also hier für Erwachsene und Kinder:

Bac. Hofmanni allein in der Nase bei $\pm$ 38 Prozent
„ „ allein im Rachen bei $\pm$ 9 „

Aus diesen Zahlen geht also deutlich hervor, daß der Bac. Hofmanni im Gegensatz zum Bac. diphtheriae eine ausgesprochene Vorliebe für die Nasenschleimhaut besitzt.

10. Der klassische Bacillus Hofmanni im kranken Rachen und in der kranken Nase, mit besonderer Berücksichtigung der diphtherischen Anginae und Rhinitiden.

Was vom bakteriologisch-diagnostischen Standpunkte aus hier am meisten interessiert, ist die Frage: „Wie steht es mit dem Bac. Hofmanni bei der Angina diphtherica im akuten Stadium der Krankheit?“ Meine eigene Erfahrung darüber geht dahin, daß ich beide Organismen nie zusammen antraf, aber mein Material ist nicht gerade groß; später, wenn die Genesung eingetreten war, und der Patient zum zweiten Male bakteriologisch untersucht wurde, fand ich fast immer den Bac. Hofmanni, und besonders in großer Anzahl in der Nase.

Wenn man in der Literatur die bakteriologische Untersuchung von Diphtheriekranken im akuten Stadium studiert, so wird man nie finden, daß die Hofmannschen Bazillen dabei auch nur irgendwelche Schwierigkeiten gemacht haben. Es ist natürlich unmöglich zu behaupten, daß die Hofmannschen Bazillen bei negativem Ausfall der Untersuchung nicht doch anwesend sein können. Zur bakteriologischen Untersuchung entnimmt man soviel wie möglich den Schleim von den Schleimhautstellen, welche am meisten durch die Krankheit betroffen sind, am liebsten dort, wo die Pseudomembranen sich vorfinden, von den anderen Stellen der Schleimhaut weiß man also nichts. Weiter untersucht man von der Loefflerplatte nur eine sehr beschränkte Zahl von Kolonien; unendlich viele bleiben ununtersucht, und endlich kann auch das langsamere Wachsen des Hofmannschen Bacillus auf Loefflerserum zur Folge haben, daß man seine Kolonien leicht übersehen kann, und die Loefflerschen Bazillen sie ganz verdrängen.

Weil es eben mein Zweck ist, die Frage der Diphtherie-Pseudodiphtheriebazillen von allen Seiten zu betrachten, ist auch hier die Stelle, die Fälle aufzuzeichnen, in denen beide Organismen zusammen bei Diphtheriekranken im akuten Stadium angetroffen wurden.



Zuerst die 2 Fälle Loefflers, wo er neben dem echten virulenten Diphtheriebacillus ein kleineres, plumperes Stäbchen fand, welches für Meerschweinchen nicht pathogen war.

von Hofmann-Wellenhof fand auch den falschen Diphtheriebacillus neben den echten.

Neumann bei einem Fall von Nasendiphtherie auch die zwei Organismen zusammen.

Graham-Smith, der ein äußerst zuverlässiger Untersucher ist, konnte die Hofmannschen Bazillen bei 17 Prozent seiner typischen Diphtheriefälle zugleich mit den Bac. Diphtheriae nachweisen.

Lesieur auch bei 17 Prozent.

Beck von 42 typischen Diphtheriefällen bei 19 Prozent beide Organismen zusammen.

Petri fand beide Organismen bei 3 Fällen zusammen.

Glücksmann fand auch beide Organismen zusammen bei ausgesprochener Diphtherie, er sagt: „Die Zahl der Kolonien der Pseudodiphtheriebazillen ist in der Regel sehr gering (1 bis 5 Kolonien). Oft waren die Pseudodiphtheriebazillen erst am zweiten oder dritten Tage der Untersuchung gewachsen."

Die Frage lediglich vom praktischen Standpunkte aus betrachtend darf man ruhig sagen: Diphtheriebazillen und Hofmannsche Bazillen werden im akuten Stadium der Diphtheriekrankheit selten zusammen angetroffen.

Ich brauche hier nicht weiter zu erörtern, welcher große praktische Vorteil sich hieraus ergibt insofern, als die bakteriologische Diagnose der Diphtheriekranken dadurch sehr erleichtert wird.

Auch bei anderen entzündlichen Rachen- und Nasenaffektionen wurde der Bac. Hofmanni gefunden, ohne daß auf irgendwelche Weise der Beweis erbracht ist, daß er als Ursache der Entzündung aufgefaßt werden muß. Spronck, Hewlett und Knight, Lesieur, Beck, Scheller u. a. fanden diese Organismen bei Anginae, welche sehr mild verliefen.

van Riemsdyk fand sie in großer Zahl bei zwei Fällen von Rhinitis bei Säuglingen, zusammen mit Staphylokokken und anderen Kokkenarten.

Auché und Brindel, Stein fanden den Bac. Hofmanni bei Ozaena.

Sehr interessant ist eine Untersuchung Hasslauers, der eine Anzahl gesunder und kranker Nasen von Erwachsenen der Garnison in Würzburg, also von Zusammenwohnenden, untersuchte. Er konnte feststellen, daß bei den gesunden und kranken Nasen dieselben Bazillenarten gefunden wurden, nur mit dem Unterschied, daß bei den kranken Nasen die Prozentzahl der verschiedenen normalen Nasensaprophyten stark gestiegen war, auch die des Bac. Hofmanni.



Gesunde Nasen		Kranke Nasen
12·0 Prozent	Bac. pseudodiphtheriae	37·0 Prozent
25·3 ,,	Staphylococcus pyogenes albus	41·2 ,,
19·9 ,,	Diplococcus pneumoniae	49·7 ,,
17·2 ,,	Streptococcus pyogenes	51·6 ,,

Hieraus ist wieder zu ersehen, daß Bac. Hofmanni sich wie ein echter gewöhnlicher Saprophyt verhält, welcher auch wie die anderen Saprophyten dann und wann bei verschiedenen Affektionen in den Vordergrund treten kann.

Über die Pathogenität des Hofmannschen Bacillus für den Menschen ist nichts Sicheres bekannt.

Ich für meine Person glaube, daß der Bac. Hofmanni zu den gewöhnlichen Saprophyten gehört, daß es aber sehr gut möglich ist, daß er auch unter gewissen Umständen (kranke Schleimhaut, allgemeine Herabsetzung der natürlichen körperlichen Abwehrmittel, lokale Prädisposition und noch zahllose andere Faktoren) ebenso wie anderen Saprophyten imstande ist, einige krankmachende Eigenschaften zu entfalten, obgleich der direkte Beweis dafür noch nie geliefert worden ist. Das jedenfalls wissen wir ganz entschieden, daß der Bac. Hofmanni epidemiologisch nicht die geringste Bedeutung hat. Man hat durch jene Anginae und Rhinitiden noch nie Diphtheriefälle entstehen sehen.

Neumann hat auf seiner eigenen Nasenschleimhaut eine ganze Kultur des Bac. Hofmanni verrieben, ohne irgendwelchen Erfolg.

11. Das Vorkommen des Bac. Hofmanni bei Diphtherierekonvaleszenten.

Fast immer traf ich den Bac. Hofmanni an, wenn der Diphtheriekranke im klinischen Sinne Rekonvaleszent war. Dies wurde von vielen Forschern auch beobachtet, ich nenne hier nur: Hewlett und Knight, Westbrook, Wilson und Mc Daniel, Roux und Yersin, Roussel und Malard, Cadiot-Cathoire und Henry, Muysken.

Dieser Befund hat viele zu der Ansicht geführt, daß es damit bewiesen sei, daß der Bac. diphtheriae sich während der Rekonvaleszenz allmählich in den Bac. Hofmanni umwandelt, der toxische Bacillus in den atoxischen übergeht und damit zugleich auch andere Eigenschaften sich ändern (Säureproduktion aus Glykose, Polkörner, Virulenz usw.).

Gorham formuliert es folgenderweise: „That the granular or barred forms are the natural forms of virulent Diphtheria bacilli, and that these forms under the influence of body fluids of persons not susceptible to the Diphtheria toxin, or who are becoming slowly immun, gradually become non-virulent, and in doing so change to the solid staining types."



Es bedarf keiner weiteren Erörterung, daß diese Auffassungen viel zu der unendlichen Verwirrung, welche über dieses Problem herrschte und noch herrscht, beigetragen haben. Obwohl zuzugeben ist, daß jene Beobachtungen an eine Umwandlung denken lassen können, steht dem entgegen der Befund von Bac. Hofmanni in hohen Prozentzahlen da, wo jeder Diphtheriekontakt absolut auszuschließen ist, wo also vorher keine Diphtheriebazillen vorhanden waren. Von einer Umwandlung kann hier also unmöglich die Rede sein, zumal im vorigen Kapitel so deutlich hervorgetreten ist, daß es nur Diphtheriebazillen gibt, wo Kontakt mit Diphtherie gwesen ist.

Ich für meine Person glaube, daß die Ursache dieses Umstandes eine ganz andere ist, nämlich daß die kranke Schleimhaut, besonders infolge der starken Hyperämie, Fibringerinnungen, Leukozytose usw. zu hoch organisierte Eiweißkörper hat, als daß der Hofmannsche Bacillus auf ihr gut zu wachsen vermag. Ich bin auf diesen Gedanken gekommen, weil der Bac. Hofmanni an den Nährboden nicht so große Anforderungen stellt wie der Diphtheriebacillus. Auf serum- und eiweißreichen Nährboden wächst er viel weniger schnell und üppig, es ist immer eine gewisse Retention zu beobachten in den ersten 24 Stunden, danach gleicht sich allerdings dieser Wachstumsunterschied wieder aus, und sehen dann Diphtherie- und Pseudokulturen ähnlich aus. Das Wachstum der Hofmannschen Bazillen auf gewöhnlichem Nähragar ist im Gegensatz zum Bac. diphtheriae viel üppiger und schneller, sie mehren sich selbst bei Zimmertemperatur; dann und wann ist die Kultur auch leicht pigmentiert. Ich habe den Eindruck bekommen, daß die Ernährungsphysiologie dieser zwei Bazillenarten sicher eine verschiedene ist; vielleicht, daß sie sich gegenüber differenten N- und C-Quellen auch anders verhalten werden.

Eine Bestätigung meiner Ansicht fand ich noch bei Beck, der unter seinen 42 typischen Diphtheriefällen, welche er bakteriologisch untersuchte, bei gleichzeitiger Benutzung von Loeffler- und Agarplatten, 8 mal die Hofmannschen Bazillen neben den Diphtheriebazillen antraf, aber sie nur in 3 Fällen auch auf der Loefflerplatte hat finden können, die übrigen fünf nur auf der Agarplatte. Bei diesen letzten 5 Fällen sind also die Pseudodiphtheriebazillen im Rachen nicht ganz von den echten überwachsen, und hat die Agarplatte die Anreicherung der andere Nährverhältnisse bevorzugenden Hofmannschen Bazillen ermöglicht.

Stein fand eben bei seinen 51 Ozaenafällen nur 1 mal die Hofmannschen Bazillen, während er sie 7 mal nachweisen konnte bei Personen, welche keine Ozaena hatten.

Bei gewöhnlichen Anginen sieht man doch auch, daß die eine oder

andere Bazillenart zeitweise die Überhand gewinnt, wie auch die Namen Streptokokken-, Staphylokokken- und Pneumokokkenanginae darauf hindeuten. Wenn die Heilung eintritt, so sehen wir auch hier die normale Flora zurückkehren; von dem Prädominieren eines bestimmten Bacillus kann dann also auch nicht mehr die Rede sein. Wie oft sehen wir nicht, daß bei Züchtung diphtherischen Materials aus dem akuten Stadium der Krankheit nur Diphtheriebazillen auf der Loefflerplatte zu finden sind, und daß diese die doch sehr serumliebenden Staphylokokken und Streptokokken überwuchert haben.

van Riemsdyk fand unter 21 positiven Diphtheriefällen bei 50 Prozent nur Diphtheriebazillen auf der Loefflerplatte.

Martin fand unter 69 typischen Diphtherien bei 52 nur Diphtheriebazillen auf der Platte, also bei 78 Prozent, er nannte diese denn auch „Diphthéries pures", bei den übrigen 22 Prozent waren neben den Diphtheriebazillen noch viele andere Organismen zu finden, Staphylo-, Streptokokken usw. Bei der Heilung kehren auch hier die normalen Schleimhautbewohner zurück und mit ihnen der Bac. Hofmanni.

Die Verhältnisse sind hier also den verschiedenen Kokkenarten gegenüber beinahe dieselben, wie mit dem Hoffmannschen Bacillus (siehe Seite 67 und Fig. 4).

Muysken sagte in seiner Dissertation u. a., daß der Bac. Hofmanni immer nach der zweiten oder einer späteren Untersuchung des Patienten sich zeigte.

Wenn wir uns jetzt noch einen Augenblick an die Zeitdauer des Verschwindens des Bac. diphtheriae aus dem Rachen von Diphtheriekranken erinnern (Kapitel 6), so sehen wir, daß bei der größten Anzahl die Diphtheriebazillen ziemlich schnell verschwinden ($\pm$ 2 und 3 Wochen). Wir können uns also sehr gut erklären, daß bei der zweiten Untersuchung des betreffenden Patienten, welcher dann Rekonvaleszent ist, also nach $\pm$ 2 Wochen seit die Diphtheriesymptome sich zeigten, der Bac. diphtheriae und der Bac. Hofmanni nicht häufiger zusammen gefunden werden können. Bleiben die resistenten Formen der Diphtheriebazillen in kleiner Anzahl übrig, so ist es sehr gut möglich, daß die Pseudodiphtheriebazillen und die anderen Saprophyten nunmehr die Diphtheriebazillen verdrängen.

Es ist also notwendig, bei der Untersuchung der Diphtherierekonvaleszenten möglichst viele Kolonien von der Loefflerplatte zu untersuchen, damit man die Diphtheriebazillen, wenn auch in geringer Anzahl, aufzuweisen vermag. Ich glaube, wenn die zweite bakteriologische Untersuchung des Patienten früher stattfände, die 2 Organismen auch häufiger nebeneinander gefunden würden.

Die Schleimentnahme beim Diphtherierekonvaleszenten geschieht eben



auch unter ganz anderen Umständen. Beim Diphtheriekranken kann man sich orientieren, weil die Mukosa erkrankt ist und man soviel wie möglich von diesen erkrankten Stellen, wo sich eben die Diphtheriebazillen nesterartig anhäufen, Schleim entnimmt; man hat also hier schon eine gewisse Anreicherung. Beim Rekonvaleszenten hat man aber eine scheinbar geheilte Schleimhaut vor sich, wo man keinerlei Anhaltspunkte für die Anhäufung der Diphtheriebazillen hat. Dazu kommt noch der Umstand, daß die Kinder im letzten Fall gesund und munter sind, sich also die Rachenbehandlung öfters nicht gern gefallen lassen, die beim erkrankten Kinde in Rückenlage usw. bequemer vor sich geht. Die Chance, viel normale Saprophyten (Bac. Hofmanni) mitzuschleppen, ist also beim Rekonvaleszenten sehr viel größer. Von Zusammenvorkommen des Bac. diphtheriae und Bac. Hofmanni bei Diphtherierekonvaleszenten sind auch einige Fälle bekannt.

Cobbett isolierte bei 3 Rekonvaleszenten Bac. Hofmanni neben Bac. diphtheriae.

Graham Smith bei 6 Rekonvaleszenten Bac. Hofmanni neben Bac. diphtheriae.

Büsing bei einem gesunden Hausgenossen eines Diphtheriekranken neben einem vollvirulenten Diphtheriebacillus ein kurzes, plumpes Stäbchen, das nicht pathogen war und keine Neisserfärbung zeigte.

Im allgemeinen darf man von den Diphtherierekonvaleszenten sagen: Wird die zweite Untersuchung kurz nach der klinischen Heilung vorgenommen, so ist die Möglichkeit größer, die zwei Organismen anzutreffen; geschieht sie aber viel später, so ist die Möglichkeit gering.

Ich selber war in der Lage, die eigentümlichsten Kombinationen beider Organismen bei Diphtherierekonvaleszenten zu konstatieren. van Riemsdyk fand bei einem Schulkinde zu gleicher Zeit typische Diphtheriebazillen im Pharynx und typische Hofmannsche Bazillen in der Nase; ein anderes Mal Bac. diphtheriae und Bac. Hofmanni zugleich auf der Rachenschleimhaut. Bei den „Dauerausscheidern", also denjenigen, welche die Diphtheriebazillen lange behalten (Rekonvaleszenten und gesunde Bazillenträger), ist selbstverständlich die Möglichkeit groß, die beiden Bazillenarten zugleich anzutreffen, besonders weil die Diphtheriebazillen bei diesen Personen in der Nase haften bleiben können, und diese Schleimhaut die bevorzugte für den Bac. Hofmanni ist.

Was die bakteriologische Untersuchung des Diphtherierekonvaleszenten so unendlich viel schwerer macht als diejenige des Diphtheriekranken, ist wohl auch die längere Bebrütung. Beim Rekonvaleszenten

dürfen eben die Loefflerplatten erst nach mindestens 24 Stunden Bebrütung bei 37° C untersucht werden, weil von den Schleimhäuten entnommene Diphtheriebazillen längere Zeit zum Wachsen brauchen, was wohl von ihrer viel geringeren Anzahl und etwas herabgesetzten Vitalität abhängen wird. Neisser gibt davon folgende Zahlen: „Unter 576 Fällen von Rachenmaterial von Rekonvaleszenten, die bei der Plattenuntersuchung nach 20 Stunden glatt negativ waren, wurden 55, also 9 bis 10 Prozent, am zweiten Tage glatt positiv.“ Die „Anreicherung“, welche eben beim Diphtheriekranken sich durch langsameres Wachsen des Pseudodiphtheriebacillus und größere Anzahl der Diphtheriebazillen zeigte, fällt also beim Rekonvaleszenten gänzlich fort, da sie sich nach 24 Stunden völlig ausgleicht. Man wird also bei jeder bakteriologischen Untersuchung von Rekonvaleszenten und gesunden Bazillenträgern auf diese Faktoren bedacht sein, mindestens 24 Stunden bebrüten und viele Kolonien nachsehen müssen.

12. Der klassische Bacillus Hofmanni bei Gesunden, welche mit Diphtherie in Berührung gekommen sind (Diphtheriekontakten).

In der Monographie von Graham Smith findet man darüber große Statistiken von europäischen und amerikanischen Untersuchern. Die Zahlen gehen aber sehr auseinander, von 0·0 bis 97·0 Prozent. Auf die Ursache dieser Unterschiede hoffe ich später noch zurückzukommen. Ich erwähne diese Statistik hier aber deshalb, weil auch die Zahl der bei diesen Personen (Erwachsenen und Kindern) gefundenen Diphtheriebazillen aufgezeichnet ist. Wenn man diese Statistik studiert, dann fällt einem etwas ganz Interessantes auf, nämlich daß es absolut keinen einzigen Parallelismus gibt zwischen Bac. Hofmanni und den bei diesen Personen gefundenen Bac. diphtheriae. Auf Fig. 2 habe ich diese Zahlen, diejenigen von Graham Smith betreffs seiner eingehenden Untersuchungen von Schulen, Anstalten und Instituten in Cambridge und Colchester und noch einige von mir selbst gefundene Zahlen in Kurven dargestellt. Man sieht sofort, daß nicht die geringste Beziehung zwischen der Prozentzahl des Bac. Hofmanni und den bei diesen Personen gefundenen Diphtheriebazillen besteht.

Sehen wir jetzt, in wieviel Fällen der Bac. Hofmanni gefunden wird bei Kindern mit Diphtheriekontakt:

Graham Smith fand bei gesunden Kindern (Diphtheriekontakten) Bac. Hofmanni bei . . . . ± 51·4 Proz.



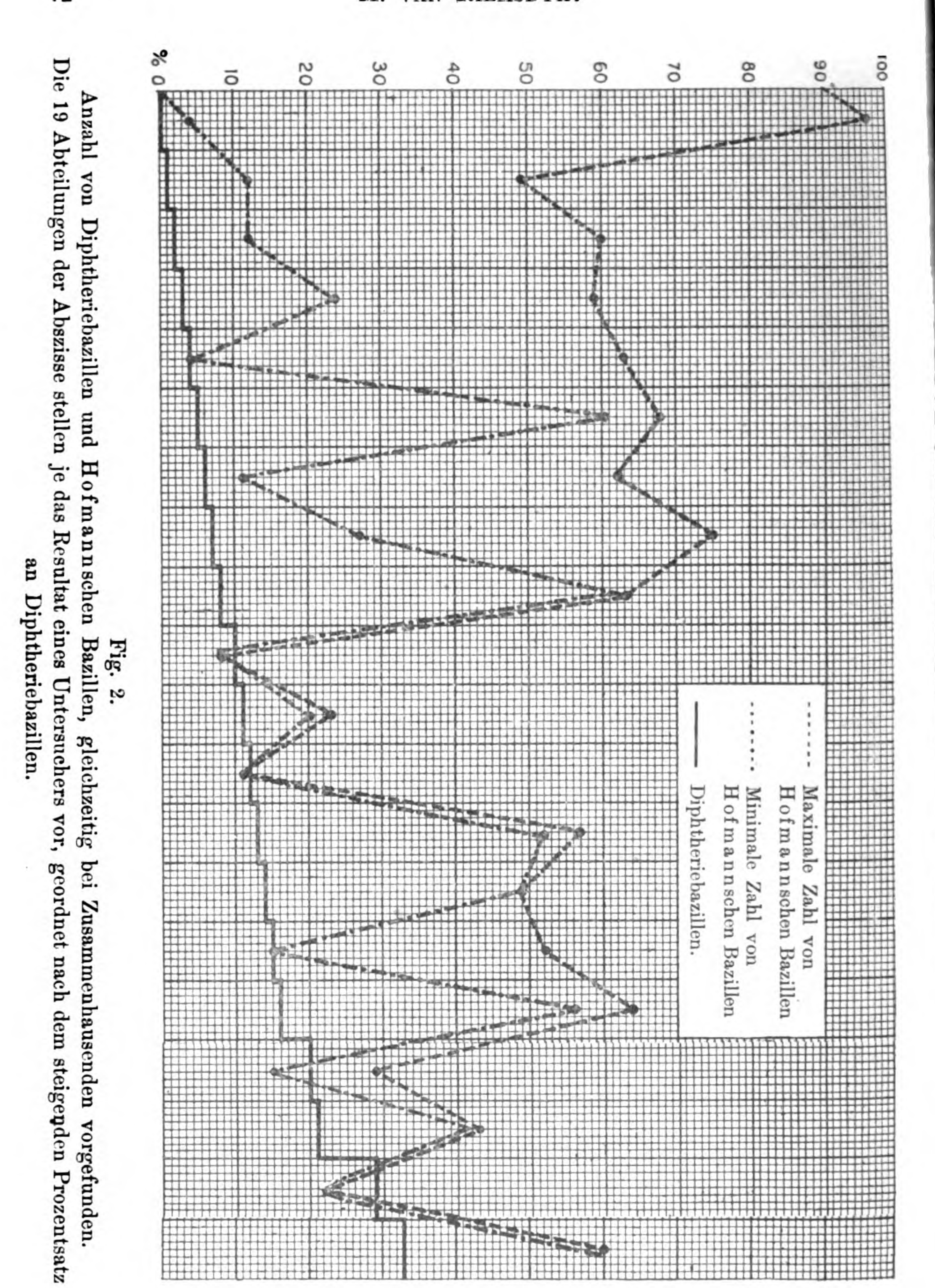


Fig. 2.

Anzahl von Diphtheriebazillen und Hofmannschen Bazillen, gleichzeitig bei Zusammenhausenden vorgefunden. Die 19 Abteilungen der Abszisse stellen je das Resultat eines Untersuchers vor, geordnet nach dem steigenden Prozentsatz an Diphtheriebazillen.

Roux und Yersin fanden in einem Pariser Kinderkrankenhause unter 45 Kindern Bac. Hofmanni bei . . . . . . 33·0 Proz.

Chatin und Lesieur unter 75 untersuchten Kindern Bac. Hofmanni bei	30·0	Proz.
Cobbett unter 1724 Kindern Bac. Hofmanni bei	39·0	,,
Beck fand unter 66 Kindern Bac. Hofmanni bei	33·0	,,
Glücksmann fand in einem Kinderkrankenhaus unter den 39 Kindern, die alle ganz gesunde Nasen und Rachen hatten, Bac. Hofmanni bei	52·0	,,
Steenmeyer in der Chirurgischen Klinik des Kinderkrankenhauses in Rotterdam Bac. Hofmanni bei	75·0	,,
Stokvis und van Riemsdyk in Amsterdam unter gesunden Kindern, welche mehr oder weniger mit Diphtherie in Kontakt gekommen waren, Bac. Hofmanni bei	72·0	,,
Durchschnittlich unter Kindern mit Diphtheriekontakt Bac. Hofmanni bei	**48·0**	,,

Bac. Hofmanni bei Erwachsenen mit Diphtheriekontakt:

Mark und Pollak unter 98 Personen (bosnische Pilger und Soldaten) Bac. Hofmanni bei	24·0	Proz.
Golowkoff unter 115 Kadetten des II. Kadettenkorps in Petersburg Bac. Hofmanni bei	12·0	,,
Cathoire unter 450 Militärs eines Bataillons des II. Infanterieregiments in Castelsarrazin Bac. Hofmanni bei	15·5	,,
Hasslauer unter 82 gesunden Erwachsenen (Militärs der Garnison Würzburg) Bac. Hofmanni bei	12·0	,,
Graham Smith unter 268 gesunden Erwachsenen Bac. Hofmanni bei	19·0	,,
Fibiger unter 135 gesunden Erwachsenen (8 Pflegerinnen und Krankenhauspersonal) Bac. Hofmanni bei	11·0	,,
Durchschnittlich Bac. Hofmanni bei Erwachsenen mit Diphtheriekontakt	**16·0**	,,

Aus diesen Durchschnittsprozentzahlen geht also deutlich hervor, daß unter den Diphtheriekontakten die Zahl des Bac. Hofmanni bei den Kindern (**48·0** Prozent) eine sehr viel höhere ist als bei den Erwachsenen (**16·0** Prozent). Auf diese Differenz hoffe ich später noch kurz zurückzukommen. Die Prozentzahlen, welche in dieser Hinsicht die Kasernen (Soldaten) geben, sind viel niedrigere als diejenigen bei den Kindern der Volksschule (48 Prozent). Bei Diphtherie verhält es sich gerade umgekehrt (Volkschulkinder **7** Prozent, Kasernenbewohner **23** Prozent).



13. Der klassische Bac. Hofmanni bei Gesunden, welche nicht mit Diphtherie in Berührung gekommen sind (nicht Diphtheriekontakte).

Kinder ohne Diphtheriekontakt:

Roux und Yersin sind die ersten gewesen, welche im Jahre 1890 eine Anzahl Kinder in einem Orte untersuchten (Seedorf Caën), wo in den letzten Jahren kein einziger Diphtheriefall vorgekommen war. Sie unternahmen diesen Versuch, um zu sehen, ob diese Organismen auch da gefunden würden, wo keine Diphtherie vorkam; sie fanden Bac. Hofmanni bei . . . . 44·0 Proz.

Lesieur fand unter denjenigen „à l'abri de tout Contact" Bac. Hofmanni bei . . . . 31·5 Proz.

Graham Smith unter 100 Schulkindern Bac. Hofmanni bei 56·0 „

Cobbett unter 90 Knaben einer Zuchtschule, wo in mehreren Jahren kein einziger Diphtheriefall vorgekommen war, Bac. Hofmanni bei . . . . 43·3 „

Ustvedt in Norwegen in einem Dorfe unter den Schulkindern, wo in den den letzten 8 Jahren kein einziger Diphtheriefall vorgekommen war, Bac. Hofmanni bei . . . . 70·0 „

Steenmeyer in Schelluinen bei Gorichem, wo in den letzten 10 Jahren kein einziger Diphtheriefall oder verdächtige Angina vorgekommen war, unter den Schulkindern Bac. Hofmanni bei . . . . 50·0 „

Stokvis und van Riemsdyk in Dörfern auf der Veluwe und Limburg, wo sich in den letzten 10 Jahren kein einziger Diphtheriefall unter den Schulkindern gezeigt hatte, Bac. Hofmanni bei . . . . 50·0 „

Durchschnittlich Bac. Hofmanni unter Kindern ohne Diphtheriekontakt . . . . **49·0** „

Erwachsene ohne Diphtheriekontakt:

Park und Beebe fanden unter 257 untersuchten Erwachsenen Bac. Hofmanni bei . . . . 10·5 Proz.

Leider habe ich für diese Kategorie nur diese eine Prozentzahl finden können, weshalb hier keine Durchschnittszahl aufzumachen ist; sehr wahrscheinlich wird sie aber derselben Zahl entsprechen wie bei den Kontakten.

Beim Vergleich dieser Durchschnittsprozentzahlen fällt es sogleich auf, daß das Vorkommen oder Nichtvorkommen von Bac.



diphtheriae in der Umgebung durchaus keinen Einfluß auf die Prozentzahl des Bac. Hofmanni ausübt.

Wenn es nun wirklich so wäre, daß der Bac. Hofmanni ein avirulent-atoxisch gewordenes Diphtheriestäbchen sei, so hätte man meines Erachtens nur zwei Möglichkeiten:

a) Entweder die Prozentzahl des Bac. Hofmanni wird da, wo viele Diphtheriefälle vorgekommen sind, bei den gesunden Diphtheriekontakten viel niedriger sein müssen, weil viele von diesen avirulenten Organismen (unter dem Einfluß zahlloser unbekannter Faktoren) wieder virulent und also Diphtheriebazillen werden;

b) oder die Prozentzahl des Bac. Hofmanni wird bei solchen Personen stark erhöht sein, weil durch die vielen Diphtheriefälle auch wieder viele avirulente Bac. diphtheriae entstehen werden.

Jedenfalls würde man irgendwelche Beeinflussung erwarten **müssen.**

Das Vorkommen von Bac. Hofmanni da, wo kein einziger Fall von Diphtherie oder verdächtiger Angina sich seit mehreren Jahren gezeigt hat, bleibt, wenn man es als ein avirulent gewordenes Diphtheriestäbchen ansieht, unerklärlich. Das nie wieder pathogen (virulent-toxisch)-Werden dieser Keime ist meines Erachtens auch ein Beweis dafür, daß es eine andere Bazillenart ist, denn bei fast allen pathogenen Organismen sind Virulenz und Avirulenz mehr oder weniger labile Eigenschaften, und es ist nicht anzunehmen, daß gerade der Bac. diphtheriae sich in dieser Hinsicht so beständig verhalten sollte. Ich selbst habe gerade bei Bac. diphtheriae die Virulenz und Avirulenz als eine sehr schwankende Eigenschaft gefunden.

Es wäre undenkbar, daß ein avirulent gewordenes pathogenes Stäbchen in einer Umgebung, wo es sicherlich viele kränkliche, schwache Individuen mit sehr prädisponierten Schleimhäuten gibt, in so vielen Jahren keinen geeigneten Nährboden zur Wiederentfaltung seiner krankmachenden Eigenschaften finden sollte, wo auf künstliche Weise (Trump, Bardach, Schmitz) und spontan (van Riemsdyk) bei virulenten Kulturen, welche die Virulenz völlig eingebüßt hatten und sie nach kurzer Zeit wieder spontan zurückbekamen, die Virulenzsteigerung wohl gelungen ist. Während wir für den Diphtheriebazillus eine so ausgesprochene herabsinkende Kurve haben, je nachdem der Kontakt mit Diphtherie weniger innig wird, zeigt sich bei den Bac. Hofmanni nicht der geringste Zusammenhang und keinerlei Beeinflussung durch Berührung oder Nichtberührung mit Diphtherie. Die Untersuchungen von Roux und Yersin sind namentlich sehr beweiskräftig



im diphtheriefreien Seedorf Bac. Hofmanni bei . . . . . 44·0 Proz.
im Krankenhaus zu Paris . . . . 33·0 „

Auf Fig. 3 habe ich einige Untersuchungen von Forschern dargestellt, welche teils in der Nähe von Diphtherie untersuchten, teils

Fig. 3.
Anzahl von Bac. Hofmanni bei Diphtheriekontakten und Nicht-Diphtheriekontakten.

da, wo kein Kontakt mit Diphtherie nachgewiesen werden konnte. Die Kurven lassen aufs deutlichste ersehen, daß von einem konstanten Unterschiede absolut keine Rede ist.



14. Einfluß der sozialen Lage und Reinlichkeit auf die Verbreitung des Bac. Hofmanni auf Nasen- und Rachenschleimhaut.

Graham Smith macht uns, als Resultat seiner umfangreichen Untersuchungen in Cambridge und Colchester, auf einige sehr interessante Tatsachen aufmerksam.

1. Daß keinerlei Beziehung besteht zwischen den Bac. Hofmanni und den bei diesen Personen gefundenen Bac. diphtheriae.

2. Daß die Prozentzahl des Bac. Hofmanni bei den Kindern eine viel höhere ist, als bei den Erwachsenen.

3. Daß die Prozentzahl bei ärmeren Kindern wieder eine viel höhere ist, als bei den Kindern aus besseren Ständen.

Er gibt davon folgende Zahlen:

Erwachsene aus den unteren Volksschichten ohne Diphtheriekontakt Bac. Hofmanni bei	20·6 Proz.
Erwachsene aus besseren Ständen, Studenten ohne Diphtheriekontakt, Bac. Hofmanni bei	9·0 ,,
Kinder aus den unteren Volksschichten ohne Diphtheriekontakt Bac. Hofmanni bei	55·0 ,,
Kinder aus besseren Ständen, ohne Diphtheriekontakt Bac. Hofmanni bei	8·0 ,,

Bei den Diphtheriekontakten ist es genau dasselbe.

Roux und Yersin und Cobbett fanden das gleiche. Dies läßt sich auch leicht erklären. Ärmere Kinder in der Schule haben meistens die schlechte Gewohnheit, ihre Bleistifte, Griffel usw. abzubeißen, welche sie dann wieder einander leihen. Schiefertafeln werden oft mit der Zunge gereinigt, gehen auch wieder von Kind zu Kind, Taschentücher sind meistens gemeinsames Gut, genügende Faktoren, um diesen anspruchslosen Saprophyten, der, wenn er bei den Kindern sich findet, meistens in sehr großer Zahl anwesend ist, von einem Kinde zum andern zu überpflanzen. Die Klassen der Volksschulen sind dabei meistens so groß, daß die Aufsicht nicht immer genügend streng sein kann.

Bei den Erwachsenen, welche die schlechten Gewohnheiten viel weniger zeigen, ist die Prozentzahl von Bac. Hofmanni naturgemäß auch eine viel niedrigere, 9·0 Prozent bei denjenigen in sehr guter sozialer Lage, 20·6 Prozent bei denjenigen aus dem Volksstande. Die Zahlen von Mark

und Pollack und Graham Smith (siehe Bac. Hofmanni bei Erwachsenen mit Diphtheriekontakt, Seite 73), welche die höchsten sind, sind in diesem Zusammenhange interessant. Sie stammen eben auch von Personen aus sehr armen Klassen.

Einen Augenblick möchte ich noch bei den Prozentzahlen aus Holland verweilen, weil sie ebenfalls in diesem Verbande interessant sind. Die Zahlen von Steenmeyer und Stokvis und van Riemsdyk stimmen überraschend überein:

In den Großstädten (Amsterdam und Rotterdam)	73·0	Proz.
In den diphtheriefreien Dörfern	50·0	,,

Bei beiden ist die Prozentzahl in den Großstädten eine höhere als in den Dörfern; die untersuchten Kinder gehören aber alle den unteren Volksklassen an. In den sozialen Verhältnissen kann also die Ursache des Unterschiedes nicht liegen. Ich für meine Person glaube, daß sie darauf beruht, daß der Kontakt zwischen den Kindern in einer Großstadt ein viel größerer ist, als in einem Dorfe. Erstens stehen in einem Dorfe die Häuser viel weiter auseinander; öfters stehen die Bauernhäuser sogar ganz isoliert; dann ist die Entfernung zwischen Schule und Haus oft eine so große, daß die Kinder nach der Schule nicht so lange auf der Straße miteinander spielen können, wie es in einer Großstadt fast immer stattfindet.

In den Großstädten, wo meistens bakteriologische Untersuchungen planmäßig vorgenommen werden, weil das Sanitätswesen durch die Gesundheitsämter viel besser organisiert ist als auf dem Lande, hat man aber dessenungeachtet aus obigen Gründen leider am meisten mit diesen banalen Saprophyten zu kämpfen.

Bei einer Reihe von Untersuchungen an Säuglingen fand ich, daß Bac. Hofmanni nicht nur in der Nase anwesend waren, sondern auch in ziemlich großer Zahl im Rachen, hier aber meistens nicht in Reinkultur. Von 21 Untersuchungen an Säuglingen:

Bac. Hofmanni	im Rachen allein bei	0	Proz.
,, ,,	in der Nase allein bei	5	,,
,, ,,	in der Nase und im Rachen bei	35	,,

Dies war zu auffallend, als daß es reiner Zufall sein konnte, weil ich es bei größeren Kindern so selten sah. Die Ursache dieses Befundes muß nach meiner Meinung folgenden Umständen zugeschrieben werden:

1. Der permanenten Rückenlage des Säuglings.
2. Dem vielen Aspirieren und Saugen.



3. Dem kleinen Abstande zwischen Nasen- und Rachenhöhle, welcher bei größeren Kindern mit dem Herauswachsen der Nase zunimmt (kümmerliche Entwickelung der Conchae, Vibrissae usw. sind auch wohl von Einfluß).

4. Der Schwierigkeit, Nase und Mund bei Säuglingen rein zu halten; alles Faktoren, welche es ermöglichen, daß ein derartiges Kind sich selbst weiter infiziert.

Es versteht sich aus all dem Gesagten auch leicht, warum die Zahlen der Untersucher hinsichtlich des Vorkommens des Bac. Hofmanni so weit auseinandergehen; sie haben ihr Untersuchungsmaterial, ohne darauf zu achten, aus allen Bevölkerungsschichten gesammelt, bald Erwachsene, bald Kinder, bald Rachen und bald Nasen zu ihren Untersuchungen benutzt. Der primäre Sitz des Bac. Hofmanni ist die Nase, wird der Rachen infiziert, so ist es fast immer eine durch mechanische oder andere Einflüsse (Aspiration, Unsauberkeit) bewirkte Infektion von der Nase aus (Kapitel 9). Wie oft sieht man nicht, auch bei guterzogenen Kindern, daß sie so eingenommen sind durch ihr Spiel, daß sie es langweilig finden ihre Nase zu putzen, und wenn das Nasensekret abläuft, es ganz ruhig mit der Zunge ablecken. Ist es denn zu wundern, daß Bac. Hofmanni auch in dem Rachen sich öfters zeigt?

Bei Säuglingen findet sich also in Nase und Rachen öfters der Bac. Hofmanni; bei größeren Kindern beschränkt er sich, infolge der Entwicklung der Nase, der aufrechten Körperhaltung und größerer Reinlichkeit, überwiegend auf die Nasenschleimhaut, und bei Erwachsenen ist er wegen vermehrter Reinlichkeit in viel geringerer Anzahl vorhanden als bei den Kindern, hier auch überwiegend auf der Nasenschleimhaut. Dazu kommen die durch die soziale Lage bedingten Unterschiede. Reinlichkeit hat eben großen Einfluß auf Anzahl und Sitz des Bacillus Hofmanni, so daß er bei Personen aus ärmeren Klassen in viel höherer Prozentzahl anwesend ist, als bei denjenigen in besserer sozialer Lage. All das Gesagte resümierend, seien nachstehend die Ergebnisse für beide Bazillenarten einander gegenübergestellt:

Bacillus diphtheriae.	Bacillus Hofmanni.
1. Die Schleimhaut, zu der der Bac. diphtheriae die größte Affinität hat, ist die Rachenschleimhaut (Kapitel 3, 4 bis 5).	1. Die Schleimhaut, zu der der Bac. Hofmanni die größte Affinität hat, ist die Nasenschleimhaut (Kapitel 9).



2. Man hat den Bac. diphtheriae in erster Stelle zu suchen bei der Angina diphtherica und der Rhinitis diphtherica (Kapitel 4 und 5).

2. Bac. Hofmanni wird in den Pseudomembranen bei der Angina diphtherica und der Rhinitis diphtherica nur selten angetroffen (Kapitel 10).

3. In zweiter Stelle hat man Bac. diphtheriae bei denjenigen zu suchen, welche mit Diphtherie in Berührung gekommen sind; er findet sich in desto niedrigerer Prozentzahl, je weniger innig der Kontakt mit Diphtherie (von 66·0 bis 0·5 Prozent) ist (Kapitel 7 und Fig. 1).

3. Bac. Hofmanni wird in gleicher Prozentzahl angetroffen, da wo Kontakt und wo kein Kontakt mit Diphtherie stattgefunden hatte (48 und 49 Prozent) (Kapitel 12 bis 13).

4. Bac. diphtheriae wird nicht gefunden da, wo keine Berührung mit Diphtherie stattgefunden hat (0·0 Prozent) (Kapitel 8).

4. Bac. Hofmanni wird bis zu 49·0 Prozent angetroffen da, wo keine Berührung mit Diphtherie stattgefunden hat (Kapitel 13).

5. Während der Rekonvaleszenz verschwindet Bacillus diphtheriae schnell von den Schleimhäuten (Kapitel 6).

5. Bac. Hofmanni erscheint in der Diphtherierekonvaleszenz auf den Schleimhäuten wieder (Kap. 11).

6. Bac. diphtheriae wird unter den gesunden Diphtheriekontakten am wenigsten häufig beim Kinde der Volksschule gefunden (7·0 Prozent) (Kapitel 7).

6. Bac. Hofmanni wird beim Kinde der Volksschule am häufigsten gefunden (49 Proz.) Kap. 12).

7. Für die Verbreitung des diphtherischen Virus von einem Individuum zum anderen ist ein inniger Kontakt notwendig (Kapitel 7 und Seite 81).

7. Für die Verbreitung des Bac. Hofmanni von einem Individuum zum anderen braucht der Kontakt nicht so innig zu sein (Seite 81 und Kapitel 14).

8. Die Prozentzahl des Bac. diphtheriae für die Erwachsenen und Kinder wird nur beeinflußt durch die Intensität des Kontaktes mit dem Diphtheriekranken (Kapitel 7).

8. Erwachsene, sowohl nach Diphtheriekontakt wie ohne Diphtheriekontakt, zeigen den Bac. Hofmanni in einer viel niedrigeren Prozentzahl als die Kinder (16 und 49 Prozent) (Kapitel 12 bis 13).

9. Für die Verbreitung der Diphtherie spielen die „Gegenstände" eine untergeordnete Rolle. Innige Berührung mit dem Kranken und Bazillenträger (Küsse, Tröpfcheninfektion beim Sprechen, Taschentücher, körperliche Pflege, Zusammenschlafen usw.) ist der Weg, wodurch hier die Infektion zustande kommt (Kapitel 7 und Seite 81).

9. Für die Verbreitung des Bac. Hofmanni spielen wahrscheinlich die „Gegenstände" die Hauptrolle (Kapitel 12, 13, 14 und Seite 81).

10. Der Klebs-Loefflersche Diphtheriebacillus ist ein echter Parasit und gehört zu der obligaten Parasitengruppe (Kap. 3 u. 6).

10. Der Hofmannsche Pseudodiphtheriebacillus ist ein echter banaler Saprophyt (Kap. 10 u. 11).

Durch meine Ausführungen ist wohl genügend bewiesen, daß die „dualistische" Anschauung die richtige ist, daß Bac. diphtheriae und Bac. Hofmanni nicht nur aus rein bakteriologisch-serologischen Gründen, sondern auch aus biologisch-epidemiologischen Gründen als zwei verschiedene Bazillenarten betrachtet werden müssen, daß Bac. diphtheriae ein echter Parasit — Bac. Hofmanni ein echter harmloser Saprophyt ist.

Es ist eben eine bedauernswerte Koinzidenz, daß die Diphtherie eine echte Kinderkrankheit ist, und der Bac. Hofmanni ebenfalls am häufigsten bei Kindern vorkommt. Auf Fig. 4 habe ich versucht eine übersichtliche Kurve zusammenzustellen der verschiedenen Durchschnittsprozentzahlen der Diphtherie- und Hofmannschen Bazillen bei Diphtheriekranken, bei den gesamten Diphtheriekontakten (Erwachsene und Kinder) und bei den Nicht-Diphtheriekontakten (diphtheriefreie Gegenden, Erwachsene und Kinder), nachdem ich die mittlere Zahl der verschiedenen Gruppen (Durchschnittsprozentzahlen) berechnete.

Daß die epidemiologischen Verhältnisse bei Bac. diphtheriae und Bac. Hofmanni verschiedene sind, ist wohl im vorstehenden deutlich zutage getreten; die Kurve von den Hofmannschen Bazillen bleibt, außer der Diphtheriekrankheit, also bei gesunden mit oder ohne Diphtheriekontakt, auf gleicher Höhe. Während für die Verbreitung des diphtherischen Virus ein inniger Kontakt nötig ist (Küsse, Husten, Pflege, Tropfeninfektion beim Sprechen, Taschentücher, Zusammenschlafen usw.), spielen sehr wahrscheinlich beim Bac. Hofmanni die „Gegenstände" eine große Rolle bei der Verbreitung, was auch erklärlich ist, da der Bac. Hofmanni

Mittlere Zahlen der Diphtherie- und Hofmannschen Bazillen bei Diphtheriekranken, bei den gesamten Diphtheriekontakten und bei den nicht Diphtheriekontakten.

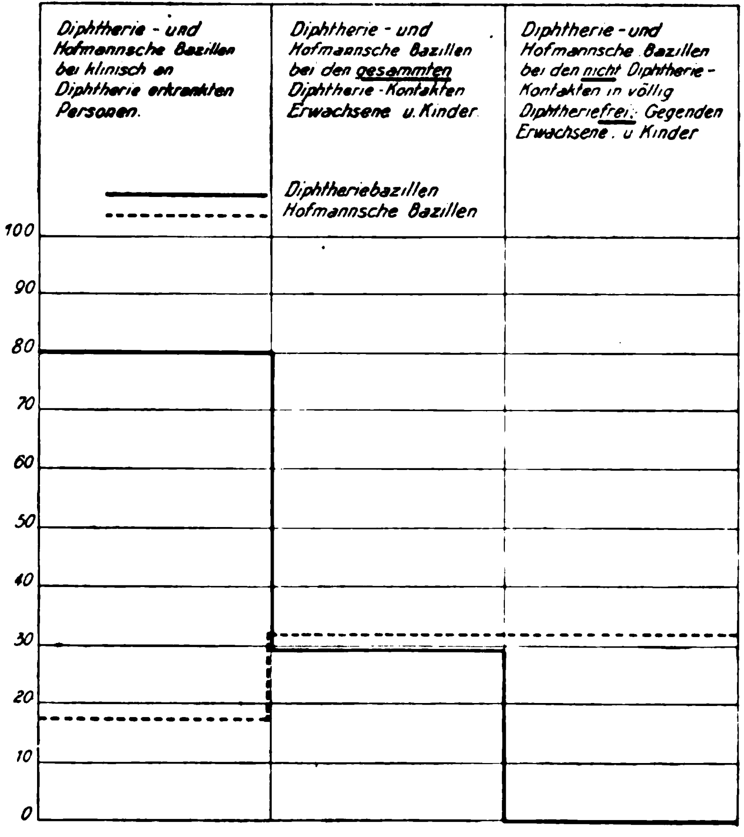


Fig. 4.

viel leichter ein saprophytisches Leben führen kann, als der Bac. diphtheriae. In Übereinstimmung hiermit wird der Bac. Hofmanni am häufigsten bei den Volksschulkindern gefunden, wo eben die Gegenstände soviel zirkulieren.

Im vorstehenden ist bereits nebenbei die Beantwortung vieler mehr rein bakteriologischer Fragen berührt, namentlich auch der wichtige Punkt, wie die bakteriologischen Verhältnisse sich beim Diphtheriekranken, beim Diphtherierekonvaleszenten und beim gesunden Bazillenträger gestalten. Ohne hier in die technisch-bakteriologischen Fragen tiefer einzudringen, möchte ich doch folgendes besonders besprechen: „Was hat man beim Diphtheriekranken, Rekonvaleszenten und gesunden Bazillenträger mit spezieller Berücksichtigung des Bac. Hofmanni vom bakteriologischen Standpunkt aus zu erwarten?"



Bei der bakteriologischen Untersuchung der Diphtherie werden zwei Sachen vom Bakteriologen gefordert:

1. Die Untersuchung des Diphtheriekranken im akuten Stadium der Krankheit, also die Untersuchung der erkrankten Schleimhaut.

2. Die Untersuchung des Diphtherierekonvaleszenten und gesunden Bazillenträgers, also die Untersuchung der heilenden und gesunden Schleimhaut.

Wir wissen alle, daß die Schleimhautflora schon unter normalen Bedingungen kleineren und größeren Schwankungen unterworfen ist, daß aber bei der erkrankten Schleimhaut das Gleichgewicht sich so absolut ändert, daß man von einer völligen Umwandlung der Flora reden darf. Die Verhältnisse sind also bei der kranken und der gesunden Schleimhaut ganz verschiedene, und das übt natürlich einen direkten Einfluß aus auf die bakteriologische Untersuchung selbst. Es fragt sich nun: Sind die Schwierigkeiten der Untersuchung in beiden Fällen gleich groß? Schon aus dem Gesagten geht hervor, daß die Verhältnisse beim Diphtheriekranken viel günstigere sind, als beim Rekonvaleszenten und gesunden Bazillenträger, nicht nur was die Pseudodiphtheriebazillen anbelangt, sondern auch die Züchtung des Diphtheriebacillus selbst. Im übrigen verweise ich auf die nachstehende Gegenüberstellung:

Diphtheriekranke im akuten Stadium der Krankheit.	Diphtherierekonvaleszenten und gesunde Bazillenträger.
1. Die Diphtheriebazillen häufen sich an den erkrankten Partien der Schleimhaut an und vermehren sich an diesen Stellen (Seite 8).	1. Bei $\pm {}^2/_3$ der Fälle verschwinden die Diphtheriebazillen schon nach 2 bis 3 Wochen von der Schleimhaut. Bei dem übrigen $^1/_3$ der Fälle verbleiben die Diphtheriebazillen länger auf den Schleimhäuten (Kapitel 6).
2. Von diesen erkrankten Stellen wird mit Vorliebe Schleim zur bakteriologischen Untersuchung entnommen. Man hat also hier eine gewisse Orientierung zur Schleimentnahme, wodurch schon eine Anreicherung der Diphtheriebazillen stattfindet (Seite 40, 70).	2. Für die Schleimentnahme hat man auf der anscheinend geheilten und gesunden Mukosa keinen einzigen Anhaltspunkt. Das Mitschleppen von vielen Saprophyten, auch Bac. Hofmanni, ist davon die direkte Folge (Seite 70).



3. Bei den meisten Diphtheriefällen haben die Diphtheriebazillen die anderen Keime überwuchert, werden also nicht gehemmt und auf der Loefflerplatte noch weiter angereichert (Kapitel 10 und Seite 69).

3. Die Möglichkeit, daß die Diphtheriebazillen, zumal sie hier meistens nicht in so großer Zahl anwesend sind, beim Eintreten der normalen Verhältnisse durch die Saprophyten überwuchert werden, ist hier groß (Seite 69).

4. Wenn keine direkten Indikationen dafür gegeben sind, braucht die Nasenuntersuchung hier meistens nicht stattzufinden (Kapitel 4, 5).

4. Durch die Möglichkeit des Verbleibens der Diphtheriebazillen auf der Nasenschleimhaut darf gerade die Nasenuntersuchung (die Prädilektionsstelle des Bac. Hofmanni) hier nicht unterlassen werden (Seite 52, 60).

5. Bac. Hofmanni wird selten auf den an Diphtherie erkrankten Schleimhautstellen (Pseudomembranen) gefunden (Kapitel 10).

5. Bac. Hofmanni ist ein normaler Bewohner der gesunden Rachen-Nasenschleimhaut und zeigt sich oft in erheblichen Quantitäten (Kapitel 9, 12, 13).

6. Weil die Diphtheriebazillen meistens in großer Zahl anwesend sind, wachsen sie schnell und üppig auf der Loefflerplatte, so daß man die Hofmannschen Bazillen, wenn diese doch vorhanden sind, infolge ihres langsameren Wachsens auf eiweißreichen Nährböden viel eher ausschließen kann (Seite 68, 69).

6. Weil die Diphtheriebazillen hier in kleiner Anzahl anwesend sein können, ihre Wachstumenergie oft abgenommen hat, und die Saprophyten durch ihre große Anzahl und Stoffwechselprodukte hemmend wirken können, muß den Diphtheriebazillen Zeit gelassen werden, sich zu entwickeln. Eine längere Bebrütung (mindestens 24 Stunden) ist hier also angezeigt. Der Wachstumsunterschied, der nach ± 12 bis 20 Stunden zwischen beiden Bazillenarten noch besteht, wird durch die längere Bebrütung aufgehoben; die Saprophyten und auch der Bac. Hofmanni können dann aber auch viel üppiger wachsen, wodurch die Untersuchung wieder sehr erschwert wird, und die Untersuchung von einer großen Anzahl Kolonien geboten ist (Seite 69 u. 71).

Ich will, wie gesagt, an dieser Stelle nicht die ganze bakteriologische Technik der Diphtherieuntersuchung und die kritische Beurteilung der verschiedenen differentielldiagnostischen Methoden behandeln; ich verweise in dieser Hinsicht auf zwei meiner Arbeiten, in denen ich diese Fragen ausführlich erörtert habe.

Jedenfalls steht fest, daß die bakteriologische Untersuchung des Diphtherierekonvaleszenten in jeder Hinsicht eine viel schwierigere und mühsamere ist als die des Diphtheriekranken und nur den Händen von sehr Geübten anvertraut werden soll.

Die bakteriologische Diagnostik eröffnet zur erfolgreichen Diphtheriebekämpfung den einzig sicheren Weg, und der Bakteriologe hat es daher zum großen Teil in der Hand, ob die so gefährliche Kinderkrankheit weiterverbreitet wird. Es ist aber auch andererseits notwendig, vor unnötiger Isolierung von Personen, welche keinerlei epidemiologische Gefahr bieten, zu warnen. Unbedingt notwendig ist es darum, die bakteriologische Untersuchung von Diphtherierekonvaleszenten und Gesunden mit größter Sorgfalt und Genauigkeit vorzunehmen und die differentielle Diagnostik zu verwerten, damit der Bac. diphtheriae vom Bac. Hofmanni geschieden wird, und nur echte Diphtheriebazillenträger isoliert werden.

Literaturverzeichnis.

Aaser, *Deutsche med. Wochenschr.* 1895. Nr. 22.
Abbott, *Med. News.* 1893. 15. Zitiert von Graham Smith.
Derselbe, *Centralbl. für Bakt.* Abt. I. Ref. 1892. Bd. XII.
Arkwright, *Journ. of Hygiene.* 1908.
Anché und Brindel, *Semaine Méd.* 1897. Zitiert von Lesieur.
von Behring, *Bibl.* von Coler. Berlin 1901. II. Zitiert von Lesieur.
Beck, *Diese Zeitschr.* 1890. Bd. VIII.
Bauer, *Hygienische Rundschau.* 1907.
Baginsky, Die Serumtherapie der Diphtherie. Berlin 1895.
Derselbe, Diphtherie und diphtherischer Croup. Wien 1898.
Bardach, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1895.
Büsing, *Diese Zeitschr.* 1907. Bd. LVII.
Ballin, *Centralbl. für Bakt.* 1904. Ref. Bd. XXXV.
Burnett, *Brit. med. Journ.* 1900. II. Zitiert von Graham Smith.
Blochman, Ref. *Ned. Tydschr. v. Geneeskunde.* 1910. II B.
Bonhoff, *Diese Zeitschrift.* 1910. Bd. LXVII.
Cohn, *Mitt. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.* 1904. Bd. XIII.
Conradi, *Hygienische Rundschau.* 1914.
Cobbett, *Journ. of Hygiene.* 1901. I. Zitiert von Graham Smith.
Derselbe, *Journ. Royal Sanit. Inst.* 1904. XXV. Zitiert von Graham Smith.
Concetti, Ref. *Centralbl. für Bakt.* 1892. Bd. XII.
Crowley und Eurich, *Brit. med. Journ.* 1904. I. Zitiert von Graham Smith.
Chatin und Lesieur, *Revue d'Hygiène.* 1900. XXII.
Cadiot-Cathoire und Henry, *Revue d'Hygiène.* 1911. I 33.
Cathoire, *Revue d'Hygiène.* 1912. II.
Dowson, *Report of Med. off. of Health.* Bristol 1893. Zitiert von Graham Smith.
von Drigalsky, *Centralbl. für Bakt.* 1909. Ref. Bd. XLIV.
Diphtheriestation in Breslau, zitiert von Kober.
Denny, *Boston Med. and Surg. Journ.* 1900. CXLIII. Zitiert von Graham Smith.
Escherich, *Centralbl. für Bakt.* 1890. Bd. VII.
Fraenkel, *Berliner klin. Wochenschr.* 1893.
Derselbe, *Hygienische Rundschau.* 1896.
Fibiger, *Centralbl. für Bakt.* 1898. Ref. Bd. XXIII.
Derselbe, *Baumg. Jahresber.* 1895.
Frank, *Revue d'Hygiène.* 1913.
Graham Smith, The Bacteriology of Diphtheria (Nuttall und Graham Smith, *Cambridge University Press.* 1913).
Glücksmann, *Diese Zeitschr.* 1897. Bd. XXVI.
Gerber, *Berliner klin. Wochenschr.* 1905. Bd. XLII. Zitiert von Graham Smith.
Gabrischewsky, *Diese Zeitschr.* 1901. Bd. XXXVI.
Geirsvold, *Tidskrift for den Norske lägeforening.* 1903. Zitiert v. Ustvedt.



Gorham, *Journ. of Med. Research.* 1901. VI. Zitiert von Graham Smith.
Golowkoff, *Centralbl. für Bakt.* 1899. Ref. Bd. XXV.
Goadby, *Trans. Epidem. Soc.* 1900. XIX. Zitiert von Graham Smith.
von Hofmann-Wellenhof, *Centralbl. für Bakt.* 1887. Abt. I. Bd. II.
Heubner, Klin. Studien über die Behandlung der Diphtherie mit dem Behringschen Heilserum. Leipzig 1895. Zitiert von Muysken.
Hasslauer, *Centralbl. für Bakt.* 1904. Bd. XXXIII; 1906. Bd. XXXVII u. XXXXI.
Thure Hellström, *Militair Helsowärd.* 1898. Zitiert von Kober.
Hewlett und Knight, *Trans. Brit. Inst. Press. Med.* 1. Series. 1897. Zitiert von Graham Smith.
Johannessen, *Deutsche med. Wochenschr.* 1895. Bd. XXI. Zitiert von Graham Smith.
Jochmann, *Lehrbuch der Infektionskrankheiten.* Berlin 1914.
Kossel, *Diese Zeitschr.* 1894. Bd. XVII.
Kolle, *Diese Zeitschr.* 1895. Bd. XIX.
Kober, *Diese Zeitschr.* 1899. Bd. XXXI.
Loeffler, *Centralbl. für Bakt.* 1887. Bd. IV.
Loeffler und Abel, *Deutsche med. Wochensch.* 1894. Nr. 47.
Lehmann und Neumann, *Mediz. Hand-Atlanten.* 1907. Bd. X. II. Teil.
Lesieur, *Les Bacilles dit. Pseudo-Diphtheriques.* Paris, Baillière 1902.
Lambotte, *Centralbl. für Bakt.* 1901. Abt. I. Bd. XXX.
Lippmann, *Diese Zeitschr.* 1910. Bd. LXVII.
Leegaard, *Tidskrift for den Norske lägeforening.* 1903. Zitiert von Ustvedt.
Lomry, *Revue d'Hyg.* 1914. XXXVI. Nr. 8 bis 10.
Lambert Lack, *Med. Chirurg. Trans.* 1899. LXXXII. Zitiert von Pugh.
Martin, *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 1892. 1898.
Mallory, *Pathology of Diphtheria* (Nuttall und Graham Smith. 1913).
Muysken, Serumtherapie gegen Diphtherie. *Dissertation.* Utrecht 1896.
Morel, Contrib. à l'Etude de la Diphthérie. *Thèse de Paris.* 1891. Zitiert von Muysken.
Massachusetts State Board of Health. Zitiert von Graham Smith.
Meyer, *Centralbl. für Bakt.* 1896. Ref. Bd. XX.
Müller, *Centralbl. für Bakt.* 1896. Ref. Bd. XXI.
Mark und Pollak, *Hyg. Rundschau.* 1914.
Mac Donald, *Lancet.* 1911. Nr. 4569. Ref. *Ned. Tyd. oor Geneeskunde.* 1911. I B.
de Negri, Bydrage tot de Kennis der Corynebacterien. *Dissertation.* Utrecht 1915.
Neisser, *Diese Zeitschr.* 1897. Bd. XXIV.
Derselbe, 7. Tagung der Freien Ver. für Mikrobiologie in Berlin. *Centralbl. für Bakt.* 1913. Ref. Bd. LVII.
Newsholme, *Public Health Lab. Victoria Univ. Manchester.* 1904. Zitiert von Graham Smith.
Neumann, *Centralbl. für Bakt.* 1902. Bd. XXXI.
Derselbe, *Diese Zeitschr.* 1902. Bd. XL.
Nuttall und Graham Smith, Bacteriology of Diphtheria. *Cambridge University Press.* 1913.
Otto, *Berliner klin. Wochenschr.* 1910.



Park und Beebe, *N. Y. Med. Record.* 1894. XLVI. Zitiert von Graham Smith.

Prip, *Diese Zeitschr.* 1901. Bd. XXXVI.

Pugh, *Journ of Hygiene.* 1902. Vol. II.

Park, *N. Y. Med. Record.* 1892. Zitiert von Graham Smith.

Pech, *Lancet.* 1901. I. Zitiert von Lesieur.

Petrie, *Journ. of Hygiene.* 1905. V.

Roux und Yersin, *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 1888. 1890.

Roussel und Malard, *Revue d'Hygiène.* 1910.

M. van Riemsdyk, *Centralbl. für Bakt.* 1914. Bd. LXXV.

Dieselbe, *Folia Mikrobiologica.* 1915. Jahrg. IV. Heft I. Vortrag, gehalten für den Niederländischen Verein für gesamte Mikrobiologie.

Ravenel, *Med. News.* 1895. XXVII. Zitiert von Graham Smith.

Richmond und Salter, *Guys Hospital Reports.* 1896. LIII. Zitiert von Graham Smith.

Ritter, *Baumg. Jahresber.* 1894.

Richardière und Tollemer, *Presse Méd.* 1899. Nr. 25. Zitiert von Lesieur.

Schanz, *Diese Zeitschr.* 1899. Bd. XXXII.

Spronck, *Semaine Médicale.* 1896.

Derselbe, *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 1895 bis 1898.

Schottmüller, *Deutsche med. Wochenschr.* 1895. Bd. XXI.

Scheller, *Centralbl. für Bakt.* 1906. Bd. XL.

Derselbe, *Baumg. Jahresber.* 1893. Bd. IX.

Slawyk und Manicatide, *Diese Zeitschr.* 1898. Bd. XXIX.

Seligmann, *Diese Zeitschr.* 1912. Bd. LXX.

Silberschmidt, zitiert von Drigalsky.

Schäfer, *Brit. Med. Journ.* 1895. I. Zitiert von Graham Smith.

Schürmann, *Hygienische Rundschau.* 1916. Nr. 5.

Schmitz, *Centralbl. f. Bakt.* 1916. Bd. LXXVII.

Spirig, *Diese Zeitschr.* 1899. Bd. XXX.

Steenmeyer, Over den aard en de beteekenis der Corynebacterien die op den Normalen Pharynx van den Mensch voorkomen. *Dissertation.* Utrecht 1897.

Stadler, *Hyg. Rundschau.* 1909.

de Simoni, *Centralbl. für Bakt.* 1899. Abt. I. Bd. XXVI.

Stein, *Centralbl. für Bakt.* 1900. Bd. XXVIII.

Tjaden, *Centralbl. für Bakt.* 1907. Ref. Bd. XL.

Thomas, *Brit. Med. Journ.* 1904. II. Zitiert von Graham Smith.

Trump, *Centralbl. für Bakt.* Bd. XX.

Ustvedt, *Diese Zeitschr.* 1906. Bd. LIV.

Welch, *Centralbl. für Bakt.* 1893. Bd. XVI.

Wolff, *Diese Zeitschr.* 1895. Bd. XIX.

Williams, *Boston Med. und Surg. Journ.* 1896. CXXXV. Zitiert von Graham Smith.

Wright, *Studien über Immunisierung.* Jena 1909.

Westbrook, Wilson und Mc Daniel, *Journ. Boston. Soc. of Med. Sc.* Vol. IV. Zitiert von Graham Shmith.

Zarnico, *Centralbl. für Bakt.* 1889. Bd. VI.



[Aus dem Kgl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch".)

Über experimentelle Vaccine und Vaccineimmunität.

Bericht über die im Auftrage des Herrn Ministers des Innern unternommenen Versuche.

Von

Dr. med. **H. A. Gins.**

Das weit ausgedehnte Gebiet der experimentellen Vaccine, auf welchem noch zahlreiche praktisch wichtige Fragen ihrer Beantwortung harren, wurde dem Versuch zugänglicher, nachdem das Kaninchen als brauchbares Versuchstier erkannt und verwendet wurde. Über seine Brauchbarkeit hat sich bereits eine zahlreiche Literatur angesammelt, deren chronologische Aufzählung hier um so eher fehlen kann, als sie an anderem Orte, so in der ausführlichen Arbeit Süpfles (1) über die Vaccineimmunität, bei Paschen, Handbuch der Immunitätsforschung, Kraus-Levaditi, I. Erg.-Band, und im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, 2. Aufl., Bd. VIII, bei Tomarkin und Carrière fast lückenlos vorhanden ist.

Da bei unseren Versuchen bisher beinahe ausschließlich das Kaninchen als Versuchstier verwendet wurde, ist es angebracht, auf seine Eignung kurz einzugehen, um die Fehlerquellen, mit denen zu rechnen ist, wenigstens annähernd übersehen zu können. Um zuerst eine Antwort auf die Frage zu finden, ob bei Vaccineversuchen dem Erfolg der Hornhaut- oder der Hautimpfung die entscheidende Bedeutung zuzumessen ist, sei hier das Resultat der Impfungen virulenten Materials an 173 Kaninchen erwähnt. Diese Tiere waren teils korneal allein, teils kutan allein geimpft,

die größere Zahl von ihnen jedoch gleichzeitig auf Hornhaut und Haut. Das zur Verimpfung verwendete Material war entweder Kälberlymphe nach Glyzerinzusatz, Ätherbehandlung oder Behandlung mit Phenol oder Toluol, oder es war verschiedenartiges Material vom Kaninchen. Die Virulenz war in allen Fällen als noch vorhanden anzusehen, wenn auch manchmal eine Verminderung mit Sicherheit zu erkennen war. Es ergibt nun ein Überblick über dieses Material folgendes Bild:

Verimpfung von virulentem Material auf Hornhaut und Haut gleichzeitig bei 149 Kaninchen.

Hornhaut und Haut sicher positiv			138 mal
Hornhaut negativ,	Haut	positiv	6 „
„ positiv,	„	negativ	1 „
„ „	„	fraglich	3 „
„ negativ,	„	negativ	1 „

Verimpfung von virulentem Material auf Haut allein 13 mal positiv, niemals negativ.

Verimpfung von virulentem Material auf die Hornhaut allein 10 mal positiv, 1 mal negativ.

Bei allen 173 Fällen sind also nur 2 Versager vorgekommen. In dem einen Falle (Haut und Hornhaut negativ) war höchstwahrscheinlich die Impftechnik mangelhaft, da andere Tiere, am gleichen Tage mit dem gleichen Material geimpft, Vaccine bekamen. Der andere Mißerfolg betraf die Verimpfung einer Kaninchenkornea, die wahrscheinlich nicht genügend aufgeschlossen war. Eine spontane Unempfänglichkeit für das Vaccinevirus scheint beim Kaninchen demnach äußerst selten zu sein. Diese Ansicht dürfen wir mit einiger Bestimmtheit äußern, da unter unserem Tiermaterial die Albinos in der Minderzahl waren, und Tiere der verschiedensten Färbung verwendet wurden. Kurz erwähnt werden müssen die Fälle, bei denen entweder die Haut- oder die Hornhautimpfung allein versagten. 6 mal war die Hornhaut negativ, während die Haut positiv war. Bis auf einen Fall, bei dem das Nichtangehen der Korneaimpfung nicht aufgeklärt ist, handelte es sich jedesmal um schwach virulentes Material. Auf der Haut waren nur wenige Pusteln vorhanden, die aber durch Weiterverimpfung als Vaccine sichergestellt wurden. Die Erklärung dürfte darin zu finden sein, daß in die Hornhautkratzer, an denen ja nur minimale Mengen Material haften, kein Virus hineinkam, während auf der großen Hautfläche, die wir zu beimpfen pflegen, ein Vielfaches von Material verstrichen wurde, und die Aussicht dementsprechend größer war, daß Virus haften konnte. Der eine Fall, bei dem auf der Haut keine Ver-

änderungen auftraten, während die Kornea eine spezifische Trübung hatte, ist dadurch aufzuklären, daß das Tier am 3. Tage nach der Impfung schon spontan gestorben war.

Es ergibt sich also aus unserem Material, daß es am zweckmäßigsten sein wird, in allen Fällen, wo durch den Kaninchenversuch virulentes Vaccinematerial nachgewiesen werden soll, die Hornhaut und die Haut auf breiter Fläche zu impfen. Tritt die spezifische Hornhauttrübung auf, so wird durch den Nachweis der Guarnierikörperchen unmittelbar das Vorhandensein von Vaccinevirus erwiesen, und der Prozeß auf der Haut als Vaccineeruption sichergestellt. Finden sich auf der Haut nur einzelne Pusteln, so ist es notwendig, falls sie nicht als einwandfreie Vaccinepusteln kenntlich sind, durch Weiterimpfung ihres Inhalts auf Hornhaut und Haut eines neuen Kaninchens den Nachweis des Virus zu erbringen.

Bezüglich der Fehlerquellen bei der Verwendung von Kaninchen seien noch zwei Punkte erwähnt. Erstens ist es unzweckmäßig, bei gescheckten Kaninchen pigmentierte Hautpartien zu beimpfen, weil auf diesen das Vaccinevirus schlechter haftet und weniger deutliche oder gar keine Eruptionen gibt, und weil der Haarwuchs auf solchen Stellen besonders schnell vor sich zu gehen pflegt. Zweitens vermeide man, an sehr heißen Sommertagen Kaninchen zu impfen, weil dann an diesen gelegentlich recht schlechte Resultate erzielt werden. Eine Erklärung habe ich für diese Tatsache bisher nicht.

Der Befund weniger isoliert stehender Pusteln auf der Kaninchenhaut bei Tieren, die an der Hornhaut nicht geimpft waren oder keine Trübung der Hornhaut hatten, machte uns zu Beginn der Versuche Schwierigkeiten. Es war auch in solchen Fällen, wo die Hautveränderungen sicher als Vaccine kenntlich waren, der Befund nicht als einwandfrei beweisend für den betreffenden Versuch gewertet worden, da die Möglichkeit einer spontanen Vaccineübertragung nicht ausgeschlossen werden konnte. Und gerade bei dem Nachweis geringer oder abgeschwächter Vaccine erlebt man es nicht selten, daß auf der Haut noch wenige Pusteln erscheinen, während die Hornhaut frei bleibt. Die Wertung dieses Befundes ist aber besonders wichtig, denn er scheint ja zu beweisen, daß die Hornhautimpfung die weniger zuverlässige diagnostische Methode sei. Es liegen hier jene Verhältnisse vor, die ich schon erwähnt habe. In die Hornhautkratzer sind eben nur sehr geringe Mengen Material einzubringen. Man ist also gezwungen, von der fraglichen Hautpustel aus auf die Kornea zu übertragen und an ihr den definitiven Nachweis der Vaccine zu erbringen. Würde an Stelle des Hornhautkratzers aber das Material in die Hornhaut selber injiziert, so wäre die Empfindlichkeit

wohl entsprechend der etwas größeren Menge von Injektionsmaterial zu steigern, aber es müßte zum Nachweis der Guarnierikörperchen jedesmal der Bulbus histologisch verarbeitet werden. Das ist bei großen Versuchsreihen, die in der Woche die Untersuchung von 50 und mehr Hornhäuten nötig machen, kaum durchführbar und für zahlreiche Versuche unmöglich, da wir besonderes Interesse an den Tieren haben, die schon einmal an Hornhaut oder Haut eine Vaccineinfektion durchgemacht haben. Man muß sich dann auf die Vitalfärbung der Guarnierikörperchen beschränken, wie ich sie seinerzeit empfohlen habe (8).

Kommen nun bei den Kaninchen spontane Vaccineübertragungen vor? Im Verlauf unserer Vaccineversuche, die sich jetzt schon auf ein Tiermaterial von über 700 Kaninchen erstrecken, hat sich herausgestellt, daß diese Gefahr nicht vorliegt. Bei sehr zahlreichen Impfungen mit sicher nicht virulentem Material, das auf beiden Seiten in breiter Fläche verstrichen wurde, konnten wir niemals auch nur einzelne Pusteln beobachten, trotzdem die Tiere in Ställen und Käfigen gehalten wurden, in denen vorher häufig virulent geimpfte Kaninchen saßen. Um diese wichtige Frage endgültig zu entscheiden, wurde bei mehreren Dutzend Tieren nur die rechte Seite beimpft, aber die linke Seite in gleicher Weise rasiert und mit Impfschnitten versehen. Auch bei dieser Versuchsanordnung traten niemals Pusteln auf der linken Tierseite auf. Die einzige Beobachtung in dieser Richtung betraf eine sehr wahrscheinliche Spontaninfektion bei einem Kaninchen, das mit anderen virulent geimpften Tieren zusammen in demselben Käfig gehalten wurde. Eine experimentelle Wiederholung einer solchen Übertragung gelang jedoch nicht.

Für ausgedehnte Versuche mit Kaninchen ist dieses Verhalten beinahe als Bedingung anzusehen; denn wäre die Gefahr der Spontaninfektion vorhanden, dann würde das experimentelle Arbeiten außerordentlich erschwert. Jeder Käfig müßte vor jedem Versuch sterilisiert werden, es müßten verschiedene Ställe dauernd in Betrieb gehalten werden usw. Da wir für unsere Versuche ständig 20 bis 30 Käfige mit vaccineinfizierten Kaninchen benutzten, wäre die Möglichkeit der spontanen Übertragung entschieden vorhanden gewesen; trotzdem wurde keine beobachtet.

Es muß jedoch betont werden, daß unsere Erfahrungen über die Seltenheit der Spontanübertragung sich nur auf Kaninchen beziehen, nicht aber auf den Menschen oder das Kalb. Denn hier liegen zweifellos andere Verhältnisse vor. Beim Menschen ist die spontane Vaccineübertragung gar nicht selten, und daß sie beim Kalbe vorkommt, wissen wir aus den Erfahrungen der Impfanstalten und können es schließen aus dem Auftreten der Kuhpockenerkrankungen beim Rindvieh, während

eine spontane Kaninchenpockenkrankheit bisher noch nicht nachgewiesen ist.

Die Veränderungen der Kaninchenkornea nach der Impfung mit Vaccinevirus sind von Hückel (2), v. Wasielewski (3), Paschen (4) und v. Prowazek (5) schon so genau beschrieben worden, daß es unnütz erscheinen könnte, noch einmal auf dieses Thema einzugehen. Immerhin glauben wir einige wenige Punkte noch einmal betonen zu müssen. Die meisten Autoren bisher schilderten die makroskopisch sichtbaren Veränderungen derart, daß nach wenigen Tagen sich auf der Hornhaut ein kleiner pustelartiger Tumor entwickelt, der dann zerfällt und zu einem kleinen Geschwür wird. In dessen Umgebung sind dann die Vaccinekörperchen sichtbar. Diesen Befund haben wir oft genug erhoben, ganz entsprechend dieser Schilderung aber nur bei der Verimpfung abgeschwächten oder sehr stark verdünnten Materials. Sonst verlief die Hornhautvaccine bei unseren Kaninchen wesentlich stürmischer. Allerdings wich unsere Impftechnik etwas von der meist geschilderten ab. Wir machen mit der Spitze einer sterilisierten Spritzenkanüle zwei sich kreuzende Kratzer quer über die ganze Hornhaut und bringen dann eine Platinöse voll des zu untersuchenden Materials durch Reiben in möglichst innige Berührung mit der Hornhaut. Das Vorfallen der Nickhaut stört dabei nicht, man kann auch unter dieser reiben. Der Rest des Materials bleibt im Bindehautsack. Unmittelbar darauf tritt starker Tränenfluß auf, die Bindehaut rötet sich leicht. Nach 24 Stunden ist die Hornhaut in ihrer ganzen Ausdehnung uneben, feucht, am Rande bereits deutliche perikorneale Injektion. Nach einem weiteren Tage pflegt die Hornhaut in ihrer ganzen Ausdehnung deutlich getrübt zu sein, daneben ist eine Konjunktivitis vorhanden. Am 3. oder 4. Tage ist der Prozeß auf seinem Höhepunkt, meistens an der Kreuzung der beiden Kratzer hat sich ein mehr oder weniger großer Substanzverlust eingestellt. Die ganze Hornhaut ist stark trüb, die Konjunktivitis hat sich derart verstärkt, daß häufig die Lider ektropisch sind. Dann geht der Prozeß wieder zurück, doch dauert es bis zu 3 Wochen und mehr, ehe die letzten Reste dieser ausgedehnten Korneatrübung verschwunden sind.

Das histologische Bild derartiger ausgedehnter Hornhautveränderungen ist insofern etwas befremdend, als die spezifischen Zelleinschlüsse keineswegs gleichmäßig in der Hornhaut vorkommen, sondern immer nur in der Umgebung des Ulcus oder aber, wenn die Hornhaut entnommen wurde, ehe es zu dem Epitheldefekt kam, an einem Sektor der Hornhaut, der allerdings $^1/_5$ bis $^1/_6$ des ganzen Umfanges annehmen kann. (Wir legen die Schnitte immer senkrecht zur Sehachse an und erhalten so kreis-



förmige Hornhautsegmente oder Ringe.) Bezüglich der Vaccinekörperchen erübrigt es sich, nähere Beschreibung zu geben, da ihre Diagnose unter den eben geschilderten Versuchsbedingungen nicht schwierig ist. Daß wir sie für diagnostisch ausschlaggebend ansehen, habe ich früher schon betont.

Auf einen anderen Bestandteil des histologischen Bildes hinzuweisen, erscheint angebracht, das sind die Leukozyten. Zwischen Vaccineinfektion der Hornhaut und den Leukozyten müssen irgendwelche engen Beziehungen bestehen, denn sie sind regelmäßig in großer Anzahl in und unter der infizierten Hornhaut anwesend. Je ausgedehnter der Vaccineprozeß, desto größer ihre Zahl. Sie kann so groß sein, daß der geimpfte und Vaccinekörperchen enthaltende Hornhautteil wie mit einem Leukozytenwall von dem übrigen Gewebe abgesperrt ist.

In den Leukozyten, die sich in der Nähe des Vaccineprozesses aufhalten, finden wir manchmal ganz vereinzelte, manchmal massenhaft kleine Einschlüsse. Es werden dieselben Einschlüsse sein, die v. Prowacek erwähnt hat und die er in nahe Beziehungen zu dem Vaccineprozeß bringt. Sie stellen sich dar als kleine kugelige Gebilde, viel kleiner als Kokken, mit einem feinen hellen Saum. Darstellbar sind sie nach Heidenhain nicht, dagegen mit der Giemsa-Schnittmethode. Besonders deutlich wurden sie, wenn wir die Präparate nach der Azetondifferenzierung kurze Zeit in absolut wasserfreien Alkohol, dem einige Tropfen konzentrierte alkoholische Eosinlösung zugesetzt war, eintauchten. Sie waren dann als leuchtend rote Körnchen in dem blassen Protoplasma deutlich sichtbar. Je näher der Stelle, die Vaccinekörperchen enthält, desto reichlicher die Leukozyten mit diesen Einschlüssen. Es macht uns, da immer eine Zahl von Leukozyten frei ist von diesen Einschlüssen, durchaus den Eindruck, als ob sie in der geimpften Hornhautpartie von den Leukozyten aufgenommen und zwecks Vernichtung in das Körperinnere abgeschleppt würden. Für den Vaccineprozeß scheinen auch sie charakteristisch zu sein, allerdings gelang ihr Nachweis nicht ganz so regelmäßig, wie derjenige der Vaccinekörperchen.

Versuche, derartige Leukozyteneinschlüsse in künstlichen Exsudaten in der Kaninchenbauchhöhle aus Kälberlymphe zur Darstellung zu bringen, waren erfolglos. Über die Natur dieser Einschlüsse ist nicht leicht ein Urteil abzugeben. Am wahrscheinlichsten dürfte die Annahme sein, daß es Reste von Zellbestandteilen und vielleicht auch Vaccinekörperchen sind, die auf diese Weise unschädlich gemacht werden. Daß diese Körnchen das Vaccinevirus selber darstellen, glaube ich nicht, daß sie identisch sind mit den v. Prowazekschen, Volpinoschen (6) oder Paschenschen

Körperchen, ist ja wohl möglich. Solange aber der Nachweis ihrer ätiologischen Bedeutung nicht erbracht ist, können sie lediglich als interessanter mikroskopischer Befund gebucht werden.

Erwähnen möchte ich noch, daß wir die Diagnose Vaccine von dem Auftreten einer makroskopisch sichtbaren Keratitis abhängig machen, da der Nachweis der Guarnierikörperchen in der anscheinend unveränderten Hornhaut, in der vielleicht die Kratzer nach 4 bis 5 Tagen gerade eben noch sichtbar sind, nicht selten Schwierigkeiten macht. Man sieht in solchen Hornhäuten entlang der Narbe des verheilten Kratzers gelegentlich in den Zellen Trümmer von zerfallenen Kernen und dergleichen, die auch den vielleicht vorhandenen vereinzelten Guanierikörperchen jede Beweiskraft rauben müssen. Dagegen ist das histologische Bild der übrigens klinisch gut charakterisierten spezifischen Vaccinekeratitis ein ganz eindeutiges und läßt jeden Zweifel an der Beweiskraft der Zelleinschlüsse verschwinden.

Auch zur Klinik der Vaccine nach ausgedehnter Hautimpfung können wir keine wesentlichen neuen Gesichtspunkte beisteuern. Wie Süpfle (1) und zahlreiche andere Untersucher schon festgestellt haben, tritt beim Kaninchen die genabelte, sekretgefüllte Pustel, die wir vom Menschen und vom Kalbe kennen, nicht auf. Demnach ist der Ausdruck „Pustelbildung“ beim Kaninchen nicht ganz zutreffend, da die Vaccine sich meist als starke Infiltration und Rötung der obersten Hautschichten darstellt. Nur selten findet man bei der Verimpfung gut virulenten Materials die Andeutung richtiger Pustelbildung: auf dem Impfschnitt eine strichförmige, mit gelblichem Sekret gefüllte Stelle. Kommt es jedoch zur Entwicklung einzeln stehender Herde, dann ist die einzelne Pustel besser entwickelt und hebt sich von der umgebenden unveränderten Haut sehr deutlich ab. Etwas andere Erscheinungen treten auf, wenn dem Kaninchen das virulente Material nicht kutan in die Impfschnitte, sondern intrakutan beigebracht wird, wie es zuerst von Novotny und Schick (7) gemacht wurde. Es entsteht beim Kaninchen unmittelbar nach der Injektion eine Quaddel, die nach mehreren Stunden verschwindet. Nach 24 Stunden pflegt die Injektionsstelle unverändert oder leicht gerötet zu sein. Nach zweimal 24 Stunden beginnt eine lebhafte Rötung und Schwellung in der Umgebung der Injektionsstelle, 1 bis $1^1/_2$ cm im Durchmesser groß. Nach dreimal 24 Stunden beginnt auf der Höhe der Schwellung sich eine kleine Einsenkung zu entwickeln, die im weiteren Verlauf zu einer zentralen Nekrose führt. Eine echte Pustel, wie sie beim Menschen oder beim Kalbe sich entwickelt, tritt nicht auf.

Um uns zu überzeugen, daß die Hautveränderung nach intrakutaner



Injektion eine spezifische ist, wurden zahlreiche Kontrollimpfungen ausgeführt. Wurde virulentes Material gleichzeitig dem einen Kaninchen intrakutan injiziert, dem anderen in die Kornea gebracht, so ergab sich immer Übereinstimmung bezüglich der späteren Veränderungen; waren nach 3 bis 4 Tagen gerötete Infiltrate an den Injektionsstellen vorhanden, so war auch eine spezifische Korneatrübung mit Guarnierikörperchen nachweisbar. Und ebenso blieben sowohl die intrakutan geimpften Stellen als auch die zur Kontrolle dienende Hornhaut unverändert, wenn nicht mehr virulentes Material verwendet worden war. Als weitere Kontrolle wurden Glyzerin, Kaninchen- oder Kälberserum und durch 1stündiges Erhitzen auf 70° unwirksam gemachte Lymphe intrakutan injiziert. Alle derartigen Stellen blieben reaktionslos, auch wenn demselben Tiere an anderen Hautstellen virulentes Material injiziert wurde. Eine gerötete Infiltration mit zentraler Nekrose wurde beim Kaninchen niemals an solchen Kontrollstellen beobachtet, höchstens trat ein kleines Knötchen auf.

Für das in die Haut injizierte Vaccinevirus sind die Lebensbedingungen augenscheinlich nicht so günstig, als beim Aufbringen auf die obersten Hautschichten. Es gelang wohl, gut virulentes Material durch intrakutane Injektionen zwei oder drei Passagen hindurch wirksam zu erhalten, aber eine Vermehrung des Virus war nicht zu beobachten, und sehr bald war es ganz unwirksam. Bei einigen Versuchen fanden sich besonders stark ausgeprägte Infiltrationen mit deutlicher Nekrose. Vom getöteten Tiere wurde Material zur Weiterimpfung in der Form entnommen, daß von dem Unterhautzellgewebe her die Injektionsstellen freigelegt wurden. Die Injektionsstelle stellte sich dann dar als etwa 1 cm im Durchmesser große Infiltration mit reichlicher Blutversorgung, in deren Mitte ein etwa stecknadelkopfgroßer Eiterherd sichtbar war. Das mikroskopische Bild dieses Eiters ergab gleichmäßig große Mengen von Leukozyten ohne sonst irgendwie besondere Befunde. Die kulturelle Untersuchung auf Bakterien blieb ergebnislos, wenn Glyzerinlymphe als Ausgangsmaterial benutzt wurde. Auffallend war es, daß sich in derartigem Eiter das Vaccinevirus gar nicht mehr oder nur in nur sehr abgeschwächter Form nachweisen ließ. Es machte durchaus den Eindruck, als ob die zahlreichen Leukozyten mit der Vernichtung des Vaccinevirus etwas zu tun hätten. Ich erinnere hier an das histologische Bild der stark infizierten Kaninchenkornea, bei welcher ein starker Wall von polymorphkernigen Leukozyten den Vaccineprozeß begrenzt, und an die Tatsache, daß sich infizierte Hornhäute jenseits des 8. Tages oft nicht mehr zur Fortzüchtung des Virus eignen.

Bei unserem zahlreichen Tiermaterial ergab sich die Gelegenheit, bei infizierten Tieren nach Veränderungen innerer Organe zu suchen. Es wurde

daher bei jedem Tiere, das aus irgendeinem Grunde geschlachtet wurde, eine Obduktion ausgeführt, die sich auf die Brust- und Bauchhöhle erstreckte. In der Brusthöhle wurden bei kutan infizierten Tieren niemals Veränderungen beobachtet, nach intravenöser Injektion wurden manchmal kleine embolische Herde in den Lungen gefunden. Dagegen fanden sich regelmäßig Veränderungen an den Kniefaltendrüsen und an der Milz, soweit es sich um Kaninchen handelte, die mit virulentem Material kutan geimpft waren. Hautimpfungen führten regelmäßig zu einer Schwellung der regionären Kniefaltendrüse, die bis bohnengroß werden konnte. Die Anschwellung der Drüse scheint abhängig zu sein von der Intensität des Hautprozesses. Impfungen großer Flächen führten in der Regel zu erheblicher Größe der geschwollenen Drüse, während örtliche beschränkte Prozesse mit einer geringen Drüsenschwellung einhergingen. Die Virulenz des zur Impfung verwendeten Materials scheint ebenfalls von Einfluß sein zu können. Auf dem Schnitt war die Drüsenmasse feucht, aufgelockert, von gelblicher Farbe. Blutungen in die Drüsenmasse wurden nicht beobachtet.

Die Milzschwellung schien mehr abhängig zu sein von der Virulenz des Ausgangsmaterials als von der Größe der geimpften Fläche. Denn gelegentlich fand sich die Milz stark vergrößert bei sehr virulenter Impfung nur der einen Tierseite, während eine ausgedehnte Impfung beider Tierseiten mit schwach virulentem Material nur zu einer unerheblichen Vergrößerung der Milz führte. Wir haben Milzschwellungen beobachtet, die das Organ auf das Doppelte und mehr der normalen Größe brachten.

Auf dem Schnitt war das Milzgewebe breiig, die Zeichnung etwas unscharf. Im mikroskopischen Bilde ließ sich kein für Vaccine charakteristischer Befund erheben. Auf die Milzschwellung beim Vaccinekaninchen ist bisher anscheinend nicht sehr geachtet worden, denn es finden sich in der Literatur keine Hinweise darauf. Und doch handelt es sich hierbei um eine bedeutungsvolle Tatsache. Denn wir haben in diesem Verhalten der Milz immerhin einen Hinweis darauf, daß der Gesamtorganismus des Kaninchens durch die Vaccineimpfung der Haut beeinflußt wird, daß das Vaccinevirus die Eigenschaft haben muß, an inneren Organen Veränderungen hervorzurufen. Wir werden so wiederum zu der noch nicht endgültig gelösten Frage geführt: Kreist das Vaccinevirus im Tierkörper? Da ich einen Beitrag zu dieser Frage gemeinsam mit dem Assistenten des Laboratoriums Dr. med. vet. Weber geben werde, wird an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden.

Nur sei hier noch verwiesen auf die Variolaerkrankung beim Menschen, bei welcher als fast alleinige Veränderung innerer Organe eine Milzschwellung durch die Obduktion schon häufig festgestellt wurde.



Um die Zusammengehörigkeit der Drüsen- und Milzschwellung mit dem Vaccineprozeß zu erweisen und ihren Ursprung durch eine bakterielle Infektion auszuschließen, wurden zahlreiche bakteriologische Untersuchungen solcher steril entnommenen Organe gemacht. Bei der Züchtung auf festen und flüssigen Nährböden unter aeroben und anaeroben Verhältnissen wurde kein Bakterienwachstum beobachtet.

Milzveränderungen nach Impfung der Kornea wurden niemals beobachtet.

Wir dürfen es als feststehende Tatsache ansehen, daß beim kutan geimpften Kaninchen eine Vergrößerung der regionären Lymphdrüsen und eine Milzschwellung auftritt. Über ihre Bedeutung soll an anderem Orte berichtet werden, ebenso über die Ergebnisse der Verimpfung dieser Organe.

Versuche zur Züchtung des Vaccinevirus außerhalb des Tierkörpers.

Trotzdem schon mehr als zwölf Autoren, die geglaubt hatten, daß ihnen die Züchtung des Vaccinevirus gelungen sei, sich von dem schließlichen Mißerfolg ihrer Versuche überzeugen mußten, war die Nachprüfung dieser Frage noch einmal notwendig, nachdem der Japaner Noguchi (9) die Kultur des Poliomyelitisvirus und des Lyssavirus angeblich fertiggebracht hatte, und Stabsarzt Fornet (10) mit seinen Versuchen zur Züchtung des Variola- und Vaccinevirus an die Öffentlichkeit trat. Über unsere negativen Versuche bei der Anwendung seiner Züchtungsmethode habe ich in der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft bereits berichtet. Da unser Material seitdem noch umfangreicher geworden ist, seien die Ergebnisse hier noch einmal dargestellt. Kulturversuche genau nach dem Fornetschen Vorgehen konnten nicht angestellt werden, da die Voraussetzung dafür sich nicht erfüllen ließ. Es gelang uns auch nach meiner damaligen Mitteilung nicht, Vaccine durch Ätherbehandlung von allen Begleitbakterien zu befreien und dabei virulent zu erhalten. Da aber anderes bakterienfreies Einsaatmaterial beschafft werden konnte, hätten unsere Versuche unter sonst gleichen Bedingungen dieselben Resultate, wie sie Fornet erhielt, erzielen müssen. Es ist uns aber nie gelungen, in Rinderserumbouillon bei 37° auch nur die Andeutung einer Vermehrung des Vaccinevirus zu beobachten.

Bereits vor Fornets Mitteilung hatten wir einige Kulturversuche angestellt. In der Annahme, daß in den Hautzellen Bestandteile vorhanden sein könnten, die einer Weiterentwicklung des Vaccinevirus förderlich



sind, wurde ein Hautextrakt folgendermaßen hergestellt: Kaninchenhaut, von den Haaren befreit, wurde klein geschnitten und 48 Stunden lang in der Kugelmühle mit Kochsalzlösung zerrieben. Die Flüssigkeit wurde erst durch Papier abfiltriert und dann durch eine Chamberlandkerze zur Sterilisierung geschickt. Dieser Hautextrakt gab, mit Kaninchenserum zu 5 Prozent versetzt, die Nährlösung ab. Beimpft wurde sie mit bakterienfreier Glyzerinlymphe. Nach einem mehrtägigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° wurde Kaninchen 103 am 3. IX. 13 in die rechte Hornhaut geimpft.

Resultat: Am 11. IX. 13 keine Veränderung an der Hornhaut.

Zu einem weiteren Versuch wurde am 7. VIII. 13 in ebenso zusammengesetzter Nährlösung ein Hautstückchen eingebracht, welches von dem mit virulenter Vaccine geimpften Kaninchen Kl. 56 steril entnommen war. Am 6. IX., also nach etwa 4 Wochen Aufenthalt in der Nährlösung bei 37°, wurde das Hautstückchen herausgenommen, zerkleinert, und dem Kaninchen Kl. 107 von diesem Material in die gekratzte Hornhaut eingebracht. Nach zweimal 24 Stunden war der Hornhautkratzer leicht geschwollen. Nach fünfmal 24 Stunden war an der Hornhaut eine kaum merkliche Trübung festzustellen, Guarnierische Körperchen waren nicht vorhanden. Das Hautstückchen hatte also seine Virulenz vollständig eingebüßt.

Bei diesem Befund ist es nicht weiter verwunderlich, daß eine zweite Kaninchenimpfung mit der nächsten Passage dieser „Kultur“ in gleicher Nährlösung nach mehrtägiger Bebrütung bei 37° auch völlig ergebnislos blieb.

Weitere Versuche mit derartigem Hautextrakt haben wir dann nicht mehr gemacht.

Eine Reihe von Nachprüfungen führte dann zur Verwendung der von Fornet empfohlenen Rinderserumbouillon. Zwei Verimpfungen von Vaccinematerial, das nach Ätherbehandlung mehrere Tage in aerober Rinderserumbouillon bei 37° bebrütet worden war, auf die Kaninchenhornhaut mußten ergebnislos bleiben, da sich später ergab, daß das Vaccinevirus schon durch den Äther zerstört worden war. Parallel mit diesen Versuchen gingen andere, bei denen als Einsaatmaterial bakterienfreie alte Glyzerinlymphe verwendet wurde. Als Nährmedium wurde Rinderserumbouillon benutzt, in die kurz vor der Beimpfung ein Stück steril frisch entnommener Kaninchenniere eingelegt worden war (nach Tarozzi). Der Luftabschluß wurde durch Aufgießen von flüssigem Paraffin bewirkt. Bei dieser Anordnung soll das Virus der Poliomyelitis zur Vermehrung zu bringen sein (Noguchi). Wir ließen die vorher auf ihre Wirksamkeit geprüfte Lymphe 5 bis 7 Tage in dieser Bouillon bei 37° und verimpften

7*



dann auf die Kaninchenkornea. Ohne Erfolg! Es trat keine Spur Trübung ein, im Schnitt durch die Hornhaut waren Guarnierikörperchen nicht zu sehen. Das vorher virulente Material hatte in der Bouillon seine Virulenz verloren! Ganz ähnlich ging es mit dem zweimal 24 Stunden in Äther geschüttelten Rohmaterial von Kalb 52 der Kgl. Impfanstalt. Die bakteriologische Prüfung ergab unter aeroben und anaeroben Bedingungen Wachstum, die Virulenz war erhalten. Kaninchen 194, das dieses Material in die rechte Kornea bekam, hatte nach 3 Tagen eine starke Keratitis, Guarnierikörperchen waren massenhaft vorhanden. Am 8. XI. 13 wurde ein Teil dieser Äthervaccine zerkleinert, in steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei 37° gehalten. Am 22. XI. wurde das Material in die Kornea von Kaninchen 216 verimpft. Erst am 27. XI. trat eine kleine Pustel auf, am 29. XI. hatte sich ein kleines Ulcus entwickelt, in dem wenige Guarnierikörperchen nachweisbar waren. Das Vaccinevirus hatte also in den 14 Tagen eine ganz erhebliche Abschwächung erfahren. Dieser Versuch wurde noch mehrmals unter gleichen Bedingungen wiederholt. Ganz gleich, ob als Einsaatmaterial Hautstückchen oder stark getrübte Hornhäute verwendet wurden, nach mehrtägigem Aufenthalt in dem flüssigen Nährmedium bei 37° war die Virulenz erloschen oder erheblich abgeschwächt.

Da dasselbe Ergebnis beobachtet wurde bei Verwendung von Kochsalzlösung, Rinderserumbouillon aerob und anaerob, Serumbouillon mit überlebenden Organstücken, bei Glyzerinlymphe, Äthervaccine, steril entnommenen Haut- und Hornhautstückchen, müssen wir zu der Überzeugung kommen, daß der mehrtägige Aufenthalt bei 37° das Vaccinevirus bereits erheblich schädigt.

Nach unseren übereinstimmend ungünstigen Versuchen, in denen in den bisher üblichen Nährmedien eine Vermehrung des Vaccinevirus nicht gelang, ja nicht einmal von einer Konservierung gesprochen werden konnte, wenn die Materialien bei 37° bebrütet wurden, erscheint wenig Aussicht vorhanden, auf diesem Wege eine Kultur des lang gesuchten Vaccinevirus zu bekommen.

So führten uns die Versuche, einer Anregung des Herrn Geh. Obermedizinalrats Dr. Finger folgend, auf einen Weg, der in Deutschland zur Züchtung des Vaccinevirus meines Wissens noch nicht betreten wurde: Zur Züchtung von vaccineinfiziertem Gewebe nach der Carrelschen Methode. Unsere Versuche wurden seinerzeit unterbrochen und erst kürzlich wieder aufgenommen. Zu einem Abschluß konnten sie noch nicht gelangt sein. Zur Mitteilung unserer bisherigen Ergebnisse drängt mich der Wunsch, diese Methode für weitere Versuche zu empfehlen, da hier

auf Grund unserer Erfahrungen wenigstens nicht von völliger Aussichtslosigkeit gesprochen werden kann. In dieser Hinsicht nämlich können wir die Erfahrungen von Steinhardt, Israel und Lambert (11) bis zu einem gewissen Grade bestätigen. Diese Autoren gingen so vor, daß sie Hornhäute von Kaninchen und Meerschweinchen unmittelbar nach der Herausnahme aus dem Tierkörper kurze Zeit in eine verdünnte dialysierte Glyzerinlymphe eintauchten und in Blutplasma brachten. Nach mehrtägigem Aufenthalt im Plasma wurden die Hornhäute teils mikroskopiert, teils auf Kaninchen verimpft. In allen Fällen, selbst nach über 30tägigem Aufenthalt im Plasma bei 37^{0}, wurden positive Impferfolge an der Kaninchenhaut beobachtet. Und zwar soll ein ganz auffallender Unterschied in der Zahl der Vaccineeruptionen sich gezeigt haben: Während das nicht in Plasma befindliche Ausgangsmaterial zur Entwicklung einzeln stehender Pusteln führte, entwickelte sich nach Verimpfung der in Plasma gehaltenen Hornhäute immer eine konfluierende Vaccine, so daß die Autoren aus diesem Verhalten schließen, daß eine Vermehrung des Vaccinevirus eingetreten sei.

Die mikroskopische Untersuchung derartiger, virulentes Material beherbergender Hornhäute blieb völlig ergebnislos, Guarnierische Körperchen konnten in ihnen nicht nachgewiesen werden. Daraus müßte man schließen, daß die Guarnierischen Körperchen nicht notwendig zum Zustandekommen einer Vaccineinfektion sind.

Wir selber haben diese Verhältnisse in der erwähnten Versuchsanordnung noch nicht nachprüfen können, werden es aber, sobald die Umstände es gestatten, beginnen. Denn die Züchtung in Plasma verspricht, dem Wesen der Guarnierikörperchen näherkommen zu können. In einer späteren Mitteilung haben dieselben Autoren (12) weitere Erfahrungen veröffentlicht. Der Grundversuch wurde wiederum bestätigt. Außerdem wurde versucht, an Stelle von Hornhautgewebe das Gewebe anderer Organe zu verwenden, um zu sehen, wie sich unter sonst gleichen Bedingungen dieses zu dem Vaccinevirus verhält. Es stellte sich heraus, daß bei der Anwesenheit von Lebergewebe das Vaccinevirus sehr bald zugrunde ging, und daß bei Verwendung von Herzmuskel- und Nierengewebe keine Vermehrung zu beobachten war. Ebenso konnte keine Vermehrung beobachtet werden, wenn Hornhautgewebe und Blutplasma von immunen Kaninchen genommen wurden.

Da das Arbeiten mit überlebenden Zellen in Blutplasma in Deutschland noch nicht zu den allgemein geübten Versuchsmethoden gehört, erscheint es angebracht, unsere Versuchstechnik, die uns erfolgversprechende Resultate ergeben hat, etwas ausführlicher darzustellen. An Apparaten

und Instrumenten genügt das, was in jedem bakteriologischen Laboratorium vorhanden ist. Wichtig ist es, in der Nähe des Versuchsraumes eine schnellaufende elektrische oder Handzentrifuge zu haben. Zum Auffangen des Kaninchenblutes dienen Zentrifugengläser, die mit Paraffin ausgegossen sind. Wir machten das Paraffinieren derart, daß das Zentrifugenglas bis zum Rande mit flüssigem, etwa 55° warmem Paraffin gefüllt und das Paraffin sofort wieder in das Vorratsgefäß zurückgegossen wird. Das Zentrifugenglas kommt dann in ein Wasserglas mit möglichst fein gemahlenem Eis. Das an den Wänden haftende Paraffin erstarrt schnell und bildet einen ziemlich gleichmäßigen, dünnen Überzug über die Innenfläche des Zentrifugenglases. Das paraffinierte Glas wird nun dauernd in dem Eise gehalten, während das Tier zur Entblutung vorbereitet wird. Wir nehmen das Plasma von dem geimpften Kaninchen selber, wenn die Infektion nicht mehr als 5 Tage zurückliegt. Wir entbluteten immer aus der Karotis, die in leichter Chloroformnarkose freigelegt wurde. Mit großem Vorteil verwendeten auch wir bei der Entblutung ein rechtwinklig umgebogenes, an einer Seite dünn ausgezogenes Glasröhrchen, das zwischen einer Unterbindung und einer Abklemmung durch einen Schlitz in das Lumen der Karotis eingebracht und festgebunden wurde. Beim Öffnen der Klemme läßt sich das Blut in gleichmäßigem Strome bequem entnehmen. Es ist bei der Plasmagewinnung wichtig, die Öffnung dieses Glasröhrchens bei der Blutentnahme in das paraffinierte Zentrifugenglas hineinzuhalten, während dieses noch im Eise steckt. Denn nur bei rascher Abkühlung des ausfließenden Blutes ist die Gerinnung zu verhindern. Das mit Blut angefüllte Zentrifugenglas wird möglichst schnell, jetzt nach Herausnahme aus dem Eise, tariert und etwa 5 Minuten lang schnell zentrifugiert. Empfehlenswert ist es, den Zentrifugeneimer auch in Eis gut zu kühlen. Dann kommt das Zentrifugenglas in das mittlerweile neu gefüllte Glas mit Eis zurück. Es hat sich nach dieser Zeit in der Regel schon genügend viel Plasma abgesetzt, wie es für den Versuch ausreicht. Um brauchbar zu sein, muß das Blutplasma noch ganz flüssig sein, wovon man sich erst überzeuge. Dabei ist zu beachten, daß gelegentlich eine schon eingetretene Gerinnung übersehen wird, weil das aus dem Plasma ausgepreßte Serum dieselbe Farbe hat, wie die koagulierte Substanz.

Während der Bereitung des Plasmas müssen schon alle Vorbereitungen für die anzulegenden Kulturen getroffen sein. Dazu gehören die bereits mit Vaseline bestrichenen Objektträger und die schon auf Cornetsche Pinzetten montierten Deckgläser. Sollen von der Hornhaut Kulturen angelegt werden, dann entnimmt man die Hornhautstückchen von dem mittlerweile entbluteten Tiere nach Luxation des Bulbus und gründlichem



Abspülen mit steriler Ringerlösung mit einem Skalpell, bringt sie sofort in Ringersche Lösung, wäscht kurz aus, bringt in neue Ringersche Lösung und dann in einen Tropfen Plasma auf ein Deckglas, oder man bedeckt das Organstückchen mit Plasma. Die sämtlichen Handgriffe müssen sehr schnell ausgeführt werden, damit das Plasma nicht schon erstarrt, ehe das Hornhautstückchen hineingebracht ist. Das Deckglas kommt dann auf den Objektträger, wird gut mit Vaseline verstrichen, um die Austrocknung zu verhindern, und dann in den Thermostaten. Natürlich ist für das Gelingen der Versuche absolut steriles Arbeiten Vorbedingung. Sobald das Plasma mit Bakterien verunreinigt ist, hört jede Möglichkeit eines Erfolges auf. Die große Schwierigkeit bei diesen Versuchen besteht darin, daß es eigentlich ganz vom Zufall abhängig ist, ob man ein bakterienfreies Hornhautstückchen erwischt. Durch das Auswaschen in Ringer läßt sich allerdings schon viel erreichen, aber wo die Bakterien schon zwischen das Hornhautepithel eingedrungen sind, können sie nicht mehr entfernt werden.

Unsere ersten Versuche litten unter diesen Schwierigkeiten, bis es allmählich gelang, das Bakterienwachstum zu verhindern. Von einer Bebrütung bei 37° sahen wir ab, da auf Grund unserer bisherigen „Kulturversuche" eine Schädigung des Vaccinevirus bei dieser Temperatur als sicher angenommen werden mußte. Wir brachten die Plasmakulturen daher in der Regel in 30 bis 32°, eine Temperatur, die derjenigen in den oberen Hautschichten entsprechen dürfte. Als Einsaatmaterial benutzten wir zuerst Haut- und Milzstückchen von normalen Kaninchen, um die Technik zu üben und um die im Plasma auftretenden Veränderungen zu studieren.

Die Hautstückchen gaben uns bisher insofern schlechte Resultate, als wir nur selten sterile Stückchen hatten, also die Bakterienverunreinigung lebhaft störte. Aber auch zeigten uns bisher die eingesäten Stückchen so wenig Veränderungen, daß vom Überleben größerer Zellkomplexe nicht gesprochen werden konnte. Vielleicht spielt die Entnahme der Hautstückchen dabei eine größere Rolle, als wir ihr bisher zumaßen. Später anzustellende Versuche werden darüber Aufklärung geben. Die Verarbeitung von Milzstückchen war zur Einübung der Technik bedeutend günstiger. War die Plasmabereitung gut gelungen, und wurden die Milzstückchen schnell entnommen und eingelegt, dann konnte man nach 1 bis 2 Stunden schon die ersten Veränderungen beobachten. Sie betrafen die reichlich in der Milz vorhandenen Leukozyten. Bei Beobachtung des Randes des Organstückchens mit dem schwachen Trockensystem sah man schon nach wenigen Stunden außerhalb von ihm einen feinen Saum. Mit stärkerer

Vergrößerung, Immersion oder Apochromat, konnte man deutlich erkennen, daß er aus zahlreichen auswandernden Leukozyten bestand. Das Vortreiben der Pseudopodien, die Formveränderung des Kernes bei der Vorwärtsbewegung, das Nachfließen des Protoplasmas waren ausgezeichnet zu sehen, und die Ortsveränderung der Zelle konnte genau verfolgt werden. Es ergab sich das Bild zahlloser wandernder Amöben. Nach 24 Stunden machte das Organstück den Eindruck, als ob es von einem unendlich feinen Strahlenkranz umgeben sei, der sich bei Besichtigung mit stärkeren Systemen enthüllte als Züge von Leukozyten, die sich von dem Organstück entfernt hatten.

Wir fanden bei der Weiterbeobachtung dieser Organstückchen nach drei- und viermal 24 Stunden Aufenthalt in Plasma noch zahlreiche gut bewegliche Leukozyten und waren überrascht, wie weit sie sich von dem Milzstückchen entfernt hatten. Sie waren bis an die Grenze des Plasmatropfens gekrochen, also bis 3 bis 4 mm von dem Rande des Milzstückchens entfernt. An diesem selber waren die Veränderungen nicht so augenfällig. Jedoch fanden wir nach zwei- bis dreimal 24stündiger Bebrütung an irgendeiner Stelle des Stückchens Zapfen, die in das Plasma hineinragten, anscheinend aus Bindegewebszellen bestehend. Diese Zellkomplexe müssen sich erst im Plasma entwickelt haben, denn auf der Zeichnung, die unmittelbar nach Einbringen des Milzstückchens in das Plasma gemacht wurde, waren sie noch nicht vorhanden. Daß diese augenscheinliche Vermehrung der Zellen immer nur an einer oder an wenigen Stellen vor sich ging und nicht rings um das Milzstückchen, führe ich darauf zurück, daß unsere Technik der Entnahme von Organstückchen noch etwas mangelhaft ist. Wahrscheinlich sind die Organstückchen nicht schnell genug in das Plasma gekommen, so daß ein großer Teil der Zellen schon seine Vermehrungsfähigkeit eingebüßt hatte. Wurde die Bebrütung in demselben Plasma mehr als 5 Tage fortgesetzt, dann stellten sich deutliche Degenerationserscheinungen an den Zellen ein, die Kerne wurden verschwommen, ihr Inhalt zerfiel, die Zellen wurden kugelig, das Protoplasma wies Vakuolen auf.

Nachdem unsere Vorversuche ergeben hatten, daß im Plasma eine sehr gute Konservierung lebender Zellen möglich ist, daß sogar eine Vermehrung von Organzellen zu beobachten ist, wenn wir auch die Erfolge von Harrison und Carrel bei weitem noch nicht erreichten, gingen wir daran, beimpfte Hornhäute und Hautstückchen in Plasma zu bringen.

Die ersten in Plasma eingelegten Hornhäute stammten von Kaninchen, die 5 bis 7 Tage vorher mit virulentem Material geimpft worden waren. Vor der Verarbeitung der Hornhäute wurden Guarnierikörperchen vital nachgewiesen. Gleich die ersten Einsaaten führten zu einem glatten Miß-



erfolg. Es wurden Korneastückchen von einem mit Vaccine geimpften Kaninchen in Plasma gebracht, und nach 5 Tagen dieses Plasma verimpft auf die Corneae von Kaninchen Kl. 199. Die Kulturen waren bei 35° gehalten. Die Verimpfung ergab auf der linken Hornhaut keine Veränderung. Die rechte Hornhaut wurde mit Plasma beimpft, in dem Hautstückchen von demselben Kaninchen lagen und unter gleichen Bedingungen in Plasma gehalten waren. Auch hier waren keine Veränderungen nachweisbar. Ebenso blieb ein Versuch ergebnislos, bei dem die Haut- und Korneastückchen 4 Tage in Plasma bei 30° gehalten waren.

Ein weiterer Versuch unter ähnlichen Bedingungen, bei dem die Kulturen im Thermostaten bei 22° gehalten waren, blieb auch ergebnislos. Aus diesen drei Versuchen ist zu schließen, daß das Vaccinevirus sich auch im Plasma nicht außerhalb des Gewebes entwickelt. Es war also zu untersuchen, wie es mit den Hornhäuten selber sich verhält. Von Hornhaut und Haut von Kaninchen 390, bei welchem Vaccine nachgewiesen war, wurden kleine Stückchen in Plasma gebracht und bei 22° und 32° im Thermostaten gehalten. Nach 48 Stunden wurden die Kulturen mikroskopisch untersucht. An den Organstücken, die bei 22° gehalten waren, hatten sich keine Veränderungen gezeigt.

Dagegen konnte man an den Hornhautstückchen, die bei 30° gehalten waren, an einigen Stellen Zellverbände sehen, die wie schmale Säulen aus dem Organstückchen hervorragten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Zellverbände sich im Plasma entwickelt haben. Andere Zellkomplexe innerhalb des Organstückchens wiesen Vakuolen in den Zellen auf, wieder andere machten den Eindruck, als ob sich Fettropfen in den Zellen gebildet hätten.

Die Entwicklung muß bald zum Stillstand gekommen sein. Am 2. V. waren deutliche Zeichen von Degeneration der Zellen vorhanden, außerdem hatten sich große Bakterienmengen entwickelt. Trotzdem wurde das Hornhautstückchen am 2. V. auf die rechte und linke Kornea eines Kaninchens verimpft. Bereits nach 24 Stunden war die linke Kornea in ihrer ganzen Ausdehnung stark getrübt, die rechte Kornea war unverändert. Am 5. V. war der Befund ebenso, in der linken Kornea wurden zahlreiche Guarnierikörperchen nachgewiesen.

Auffallend ist bei dem Ausfall dieses Versuchs das verschiedene Verhalten der rechten und linken Hornhaut, trotzdem beide mit gleichem Material beimpft waren. In der einen Hornhaut bewies die starke Trübung nach 48 Stunden das Vorhandensein sehr reichlichen virulenten Materials. Die Vermehrung des Virus im Plasma geht daraus nicht hervor, obgleich derartige schnell eintretende starke Keratitis bei der Verimpfung von viru-

lenten Hornhäuten nicht alltäglich ist. Das Freibleiben der anderen Hornhaut erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß bei der Impfung infolge zu leichten Kratzens das Hornhautepithel nicht verletzt worden war, und daher eine Infektion nicht zustande kommen konnte.

Vom Kaninchen 390 wurde am 8. Tage nach der Infektion Hornhautmaterial entnommen und in Kaninchenplasma eingebracht. Die Organstückchen wurden 2 Tage bei 30° gehalten und dann auf die linke Hornhaut eines Kaninchens verimpft, die rechte Hornhaut blieb ungeimpft. Nach 3 Tagen war an der geimpften Hornhaut eine deutliche Trübung vorhanden. Im Schnitt waren Guarnierikörperchen vorhanden, daneben aber massenhaft Stäbchen und Kokken, die sich auf dem kleinen Korneaulkus angesiedelt hatten und zum Teil in das Gewebe selber eingedrungen waren. Für die Frage der Vermehrung des Virus ist dieser Versuch nicht sehr wertvoll. Seine Erwähnung wird gerechtfertigt durch die Tatsache, daß mit der in Plasma aufbewahrten Hornhaut, trotzdem sie erst am 8. Tage nach der Infektion entnommen war, noch eine deutliche Vaccine zu erzeugen war. Man hat zwar Impferfolge bei wesentlich älteren Hornhäuten gesehen (v. Prowacek), doch ist in diesen Fällen der Nachweis virulenten Materials eben noch gelungen, während bei unserem erwähnten Versuch ganz beträchtliche Mengen von Virus nachgewiesen wurden.

Wesentlich erfolgreicher und für die Frage wichtiger wurde die Verarbeitung von Hornhautmaterial des Kaninchens 450. Dieses Tier war am 7. V. 14 mit Lapine von Kaninchen 304 auf Haut und rechte Hornhaut geimpft worden. Am 12. V., also am 5. Tage nach der Infektion, war die rechte Hornhaut in ihrer ganzen Ausdehnung stark trüb. Die Vitalfärbung zeigte Zellkomplexe, in denen jede einzelne Zelle ihr großes Vaccinekörperchen beherbergte. Von dieser Hornhaut wurden nun am 12. V. Plasmakulturen angelegt. Vor der Entnahme der Organstückchen wurde die Hornhaut mit $^1/_4$ Liter steriler Ringerscher Lösung, die in dünnem, starkem Strahl auf sie geleitet wurde, abgespült. Damit sollte der Bindehautsack gründlich ausgewaschen, und die Hornhautoberfläche von allen Keimen befreit werden. Die Hornhautstückchen wurden sogleich nach dem Einbringen in Plasma mikroskopiert. In einigen von ihnen waren zahlreiche deutliche, große Vaccinekörperchen sichtbar. Nur derartige Stückchen wurden zum weiteren Versuch in den Thermostaten bei 31° gebracht. Jeden Tag wurden die Stückchen mikroskopiert, um irgendwelche Veränderungen an ihnen zu entdecken. Nach dreimal 24 Stunden waren an einigen Stückchen säulenartige oder manchmal flächenhafte Vortreibungen in das umgebende Plasma zu beobachten. Weitere Aufschlüsse über histologische Einzelheiten konnten nicht erhalten werden.



Nach fünfmal 24 Stunden waren keine Veränderungen über das schon Gesehene hinaus nachweisbar. Ein Hornhautstückchen wurde nach fünftägigem Aufenthalt in Plasma, so wie es auf dem Deckglas montiert war, in heißem Sublimatalkohol fixiert und dann 24 Stunden in Delafieldschem Hämatoxylin gefärbt. Das mikroskopische Bild war nun ein sehr lehrreiches. Die größte Zahl der Zellen erschien ganz unverändert, die Kerne wie unmittelbar nach der Herausnahme aus dem Tierkörper. Also hatte der 5tägige Aufenthalt in Plasma die Mehrzahl der Zellen in keiner Weise geschädigt. Nur an einzelnen Stellen waren die Kerne in einzelne intensiv gefärbte, unregelmäßig runde Schollen zerfallen. Zwischen dem Hornhautstückchen und dem Plasma fand sich ein kleiner Zwischenraum, der die Begrenzung des Plasmas gegenüber dem Organ darstellte. Dieser Zwischenraum war an einer Stelle, die etwa ein Achtel des Umfanges einnahm, überbrückt durch eine dünne Schicht von Hornhautzellen, welche sich in das Plasma hinein erstreckte. Zur Zeit der Einsaat war diese Partie von Hornhautzellen noch nicht vorhanden, sie hatte sich erst im Plasma entwickelt. In diesen Zellen, fast in jeder von ihnen, fanden sich Einschlüsse, homogene Scheiben mit feinem hellen Hof, durch ihre intensive Färbung sich von dem blassen Zellkern deutlich abhebend, die man sehr wohl für Vaccinekörperchen halten konnte. In unserem Verdacht, daß es sich um solche handeln könnte, wurden wir wesentlich bestärkt, als wir in dem alten Hornhautstückchen an den verschiedensten Stellen in den Zellen sichere Vaccinekörperchen fanden, die ihrem Stadium entsprechend nicht wohl in einer 5tägigen Hornhaut vermutet werden konnten. Es waren ganz kleine Formen, wie man sie in den ersten 2 Tagen des Vaccineprozesses zu sehen gewöhnt ist, von denen wir also annehmen müssen, daß sie sich erst in der Plasmakultur entwickelt haben. Eine Wiederholung dieses Versuches ist aus äußeren Gründen noch nicht möglich gewesen. Wir werden so bald als möglich weitere Versuche darüber anstellen, um den noch fehlenden Nachweis zu bringen, daß bei der Züchtung von infizierter Hornhaut im Plasma sich in den neugebildeten Zellen Vaccinekörperchen entwickeln können. Mit der Wahrscheinlichkeit eines solchen Verhaltens stimmte unser Tierversuch mit einer anderen Hornhaut-Plasmakultur aus derselben Reihe gut überein. Am 19. V. 14, also nach 7tägigem Aufenthalt in Plasma bei 31°, wurde ein Hornhautstückchen von Kaninchen 450 auf die rechte Hornhaut und die rechte Hautseite von Kaninchen 484 verimpft. Nach 4 Tagen waren auf der Haut deutliche Pusteln vorhanden, die Hornhaut war total getrübt, hatte zentral einen großen Substanzverlust, im vital gefärbten Präparat waren massenhaft Vaccinekörperchen vorhanden.



Die Verimpfung dieser Hornhaut-Plasmakultur am 7. Tage nach der Einsaat muß ungefähr den Höhepunkt der Virulenz angezeigt haben, denn bei der Verimpfung stark infizierter Hornhäute pflegten wir sonst niemals so weitgehende Zerstörung der neuen geimpften Hornhaut zu beobachten, und eine Verimpfung der Hornhaut-Plasmakultur vom Kaninchen 450 nach 11tägiger Bebrütung ergab auf der Hornhaut von Kaninchen 494 nichts mehr, auf der Haut nur noch ganz vereinzelte Pusteln.

Die Kultur von Hautstückchen von Kaninchen 450 hatte weniger günstige Ergebnisse. Nach 7tägiger Bebrütung bei 31° ergab die Verimpfung auf die Kaninchenkornea nichts, auf der Haut entstanden einzelne Pusteln. Nach 11tägiger Bebrütung war das Resultat gleich. Die mikroskopische Untersuchung der Hautstückchen hatte an keinem Tage irgendwelche Veränderungen nachweisen lassen.

Bei diesem Versuche muß, im Gegensatz zu dem Resultat der drei früher erwähnten Versuche, Vaccinevirus in das Plasma eingedrungen sein; ob es sich dann vermehrt hat, kann nicht erwiesen werden.

Am 14. V. wurde Kaninchen 472 in die rechte Hornhaut mit dem Plasma, nach Herausnahme des Hornhautstückchens von Kaninchen 450, geimpft. Die Bebrütungsdauer war 3 Tage bei 31° gewesen. 4 Tage nach der Verimpfung hatte das Kaninchen eine Hornhauttrübung, Vaccinekörperchen wurden vital nachgewiesen.

Als Resultat dieser wenigen orientierenden Versuche über die Brauchbarkeit von Kaninchenplasma zu Züchtungsversuchen können wir feststellen: Das Vaccinevirus läßt sich in Kaninchenplasma bei 31° unter günstigen Bedingungen 7 Tage lang so gut konservieren, daß der Gedanke einer gewissen Vermehrung außerhalb des Tierkörpers naheliegt. Er wird berechtigt durch die Feststellung von Zelleinschlüssen in neugebildeten Hornhautzellen, die unter anderen Umständen ohne weiteres als Vaccinekörperchen angesprochen werden würden.

Hautstückchen von Vaccinekaninchen, in Plasma gebracht, veränderten sich makroskopisch nicht und gaben bei der Verimpfung nur ungünstige Resultate. In ihnen scheint sich das Vaccinevirus auch bei 31° nicht konservieren zu lassen. Von einer Züchtung des Vaccinevirus außerhalb des Tierkörpers sind wir also noch recht weit entfernt. Allerdings müssen erst noch alle Möglichkeiten der Harrison-Carrelschen Methode ausgeschöpft sein, ehe ein abschließendes Urteil möglich ist. Immerhin ermuntern unsere bisherigen Ergebnisse zu weiteren Versuchen mit dieser Methode.



Über den Einfluß einiger Desinfektions- und Konservierungsmittel auf Virulenz und Keimgehalt der Vaccinelymphe.

Unsere Erfahrungen mit der Ätherbehandlung der Vaccinelymphe nach Fornet (10) habe ich bereits in dem ersten Bericht über unsere Versuche mitgeteilt (8). Es ergab sich als Resultat unserer ausgedehnten Nachprüfung, daß

1. durch die Ätherbehandlung eine rasche Verminderung der Keimzahl eintritt,
2. eine völlige Entfernung der Bakterien nur selten gelingt,
3. das Vaccinevirus durch den Äther regelmäßig geschädigt oder gar abgetötet wird,
4. die Herstellung einer virulenten Lymphe ohne jeden Bakteriengehalt nie gelang,
5. durch die Ätherbehandlung kein Impfpräparat zu erzielen ist, das der Glyzerinlymphe ebenbürtig wäre.

Dieses Ergebnis ist mittlerweile von den verschiedensten Seiten bestätigt worden. Damit war das Urteil über Fornets zuerst veröffentlichte Methode gesprochen. In den letzten Monaten vor Kriegsausbruch hat nun Fornet seine Methode modifiziert und erwartete, nun bessere Resultate zu erhalten. Im Laufe des Juni 1914 bekamen wir einige nach der neuen Methode hergestellte Proben, deren Untersuchung folgendes ergab.

Probe I erwies sich bei 10tägiger Bebrütung in Serumbouillon als anaerob steril, aber durch die aerobe Kultur waren noch Bakterien nachweisbar. Am Kaninchen ging das Material verzögert an, jedoch waren 5 Tage nach der Impfung auf der Haut einzeln stehende, gut entwickelte Pusteln, die Hornhaut hatte ihre spezifische Vaccinetrübung.

Also handelte es sich um eine nicht bakterienfreie, in ihrer Virulenz geschädigte Lymphe.

Probe II erwies sich als völlig frei von Bakterien, die Verimpfung auf Haut und Hornhaut blieb aber resultatlos. Hier war also mit dem letzten Bakterium auch der letzte Rest Vaccinevirus zerstört.

Probe III war ebenfalls frei von Bakterien. Die Verimpfung ergab auf der Kaninchenhaut das Entstehen einer Pustel, die Hornhaut blieb unverändert. Die Virulenz war bis auf einen minimalen Rest erloschen.

Probe IV war ebenfalls frei von Bakterien. Die Verimpfung führte zu einer schwachen Hornhauttrübung, auf der Haut entstanden zweifelhafte, pustelähnliche Gebilde: Also auch hier fast völliges Verschwinden der Virulenz.

Eine weitere Reihe von Proben, die in der Pissinschen Anstalt nach Fornets neuer Äthermethode hergestellt worden waren, verhielten sich ebenso. Zwei Proben ergaben bei der Verimpfung recht gute Vaccine-eruption, waren aber nicht bakterienfrei.

Eine Probe ergab einzelne, aber recht gut entwickelte Hautpusteln, während die Hornhaut unverändert blieb. Die Probe war nicht bakterienfrei.

Zwei Proben erwiesen sich als völlig bakterienfrei, aber ihre Virulenz war ganz erloschen.

Der Ausfall dieser Versuche bestätigt also genau unsere früheren Erfahrungen. Der Äther wirkt wie ein Desinfektionsmittel auf das Vaccinevirus ein. Dieses aber verhält sich den Desinfizientien gegenüber wie die anderen bekannten Krankheitserreger, d. h. es wird allmählich abgetötet. Eine gewisse größere Widerstandsfähigkeit gegen die Ätherwirkung hat es wohl, wenn man es mit anderen sporenlosen Bakterien vergleicht, aber es erscheint unmöglich, die Grenze so zu treffen, daß beim Vaccinevirus die Virulenz ganz erhalten bleibt, während die Bakterien alle vernichtet werden.

Im Anschluß an diese Nachprüfung seien einige andere Verfahren besprochen, die dazu dienen sollen, die Lymphe von Bakterien zu befreien. Das eine stammt von Geissler (13). Er hat die Forderung, daß das Desinfektionsmittel, nachdem es seine Wirkung getan hat, wieder aus der Lymphe entfernt werden soll, in einer Weise erfüllt, die auf dem Gebiete der Lympheherstellung ganz neu ist. Als Desinfektionsmittel benutzt er Wasserstoffsuperoxyd, aus frischem Perhydrol hergestellt. Zur Erhöhung der Desinfektionskraft leitet er Kohlensäure ein und benutzt dazu eine Siphonflasche, die zur Herstellung von kohlensäurehaltigen Limonaden dient. Die Kohlensäure wird durch kurzen Aufenthalt bei 37° entfernt, das H_2O_2 wird durch Zusatz von Hepin durch Katalyse zerstört. Zur Entfernung der Bakterien dient eine 1prozentige H_2O_2-Lösung, d. h. es werden gleiche Mengen Lymphe und angesäuertes 2prozentiges H_2O_2 gemischt und in gut verschlossenem Gefäß bis $^3/_4$ Stunden im Brutschrank gelassen. Nach dem Herausnehmen wird Hepin zugesetzt (1 ccm 10prozentige Hepinlösung zerstört 10 ccm 1prozentige H_2O_2-Lösung). Die Katalyse läßt man im Brutschrank vor sich gehen, damit auch gleichzeitig die Kohlensäure entfernt wird.

Versuch I. Die Behandlung mit Wasserstoffsuperoxyd wie oben beschrieben.

Nach Zerstörung des Desinfektionsmittels werden aerobe und anaerobe Bouillonkulturen angelegt. Sie erweisen sich nach 7tägiger Behandlung steril.



Die Verimpfung auf Kaninchen 502 wird derart gemacht, daß rechte Hornhaut und rechte Flanke mit dem vorbehandelten Virus, linke Hornhaut und linke Flanke mit demselben nicht vorbehandelten Virus infiziert werden. Nach 5 Tagen zeigt sich links eine deutliche Hornhauttrübung und gute Pustelbildung, während rechts keine Veränderungen zu sehen sind.

Bei diesem Versuch war also das Vaccinevirus durch die H_2O_2-Lösung völlig zerstört worden.

Versuch II. Diesmal wurde nicht Vaccine, sondern Lapine verwendet, sonst war die Anordnung wie bei I. Die Bouillonkulturen waren nach 2 Tagen getrübt.

Verimpfung auf Kaninchen 566 ergab rechts (Wasserstoffsuperoxydlymphe) einzelne Pusteln und Hornhauttrübung, links (dasselbe Virus in Glyzerin) dagegen eine konfluierende Pusteleruption und sehr starke Hornhauttrübung.

Auch bei diesem Versuche wurde das Vaccinevirus durch die 1prozentige H_2O_2-Lösung schon geschädigt, trotzdem noch keine Bakterienfreiheit erzielt war. Ein dritter Versuch unter gleichen Bedingungen ergab wie der erste die völlige Abtötung aller Bakterien. Aber auch hier war das Vaccinevirus wieder fast gänzlich zerstört. Bei der Verimpfung ergab sich auf der rechten Seite eine Schorfbildung, die nicht als spezifisch angesehen werden konnte. Dagegen war auf der anderen Flanke die Kontrollimpfung mit demselben Virus in Glyzerin sehr kräftig aufgegangen, hatte zu einer sehr starken Hornhauttrübung mit zahlreichen Vaccinekörperchen und zur Entwicklung einer konfluierenden Vaccine geführt.

Wir sehen also hier ein Verhalten des Vaccinevirus ganz analog dem, das bei der Ätherbehandlung geschildert war. Die Versuche ergeben, daß die H_2O_2-Behandlung des Vaccinevirus keine geeignete Methode zur Entfernung der Bakterien aus der Lymphe ist.

Einige weitere Versuche mit der Chinosolbehandlung nach Seiffert und Hüne (14) haben nicht zu einer Änderung unserer schon mitgeteilten Ansicht geführt. Es liegen hier die Verhältnisse augenscheinlich ganz ähnlich wie bei der Ätherbehandlung. Wird die Einwirkung des Desinfektionsmittels so lange fortgesetzt, bis alle Bakterien abgetötet sind, dann läßt sich eine mehr oder weniger weitgehende Schädigung des Vaccinevirus feststellen. Nach unseren Erfahrungen reicht die 24stündige Behandlung mit 0·5prozentigem Chinosol zur Entfernung der Bakterien nicht aus. Bei 48stündiger Einwirkung sahen wir allerdings bakteriologische Sterilität eintreten, die nach Geissler jedoch auch Wachstumshemmung sein kann, aber gleichzeitig starke Verminderung der Virulenz.

Wir möchten also auch die Chinosolbehandlung nicht als Verbesserung unseres Impfstoffes anerkennen.

Außer den schon erwähnten Chemikalien prüften wir das Toluol auf seine desinfizierende und konservierende Wirkung. Material von Kalb 15 wurde gleichzeitig mit Glyzerin und mit Toluol behandelt. Das Resultat der Keimzählungen war folgendes:

	Glyzerin	Toluol
nach 3 Tagen	50000	30000
„ 8 „	30000	5000
„ 30 „	13000	3000
„ 50 „	700	300

Die Verimpfung auf Kaninchen ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Proben. Dieselbe Erfahrung machten wir bei einigen anderen Lapinen, so daß wir annehmen dürfen, daß das Toluol in seiner Wirkung auf das Vaccinevirus dem Glyzerin recht ähnlich ist. Wenn auch diese wenigen Versuche keine praktische Bedeutung haben, so bleiben sie für uns wegen der Eigenart des Toluols bemerkenswert. Da dieses sich mit der Vaccineaufschwemmung nicht mischt und außerdem sehr schnell verdunstet, läßt es sich leicht wieder entfernen. Für solche Zwecke, wo eine schnelle Keimverminderung bei möglichster Schonung des Virus in Frage kommt, besonders bei manchen experimentellen Arbeiten, könnte seine Verwendung vorteilhaft sein. Allerdings wird man durch Toluolbehandlung keine völlig keimfreie Vaccine erhalten, besonders versagt das Toluol ganz, wenn sporenbildende Bakterien vorhanden sind.

Die letzte Gruppe unserer hierher gehörigen Versuche bezieht sich auf die Wirkung der Karbolsäure. Bei der Diskussion zu meiner Mitteilung in der Berliner mikrobiologischen Gesellschaft machte Lentz (15) darauf aufmerksam, daß durch 1prozentige Karbolsäure eine rasche Verminderung der Bakterien in der Lymphe bei recht guter Konservierung der Virulenz möglich sei. Dieses Verfahren ist in Deutschland bisher noch nicht praktisch erprobt, dagegen hat die karbolisierte Lymphe meines Wissens in Japan weite Verbreitung gefunden.

Versuch I. Lapine 282 wird mit 3 Teilen Kochsalzlösung gemischt, im Mörser möglichst fein zerrieben und dann durch ein feinmaschiges Drahtsieb filtriert. Ein Teil kommt in 1prozentiges Phenol, der andere Teil in 66prozentiges Glyzerin. Die Keimzählungen werden derart gemacht, daß je 1 ccm der Verdünnung $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ zu Platten verarbeitet werden. Das arithmetische Mittel aus der Keimzahl der beiden Platten wird nach Abrundung als Keimzahl angesprochen.

Am 19. V. 14 wurden die Proben hergestellt. Keimzahl war am
20. V. in Phenol 400000
in Glyzerin ∞
23. V. in Phenol 13000
in Glyzerin ∞
13. VI. in Phenol auf der Platte $^1/_{100}$ keine, auf $^1/_{10}$ eine Kolonie.



Die Lapine war also praktisch bakterienfrei.

Die Verimpfung am 22. V. ergab eine erhebliche Abschwächung der Phenollapine gegenüber der Glyzerinlapine: Die erstere erzeugte in der Kaninchenhornhaut keinerlei Veränderung, auf der Haut einzelne Pusteln, dagegen die letztere eine typische Vaccinekeratitis und erhebliche Pustelbildung.

Versuch II. Lapine 490 ebenso vorbehandelt wie bei Versuch I.

Verarbeitung der Proben am 28. V. 14. Keimzählung am 13. VI. ergibt auf der Platte $^1/_{100}$ keine Kolonie, auf $^1/_{10}$ nur 2 Kolonien. Also auch diese Lapine war praktisch als bakterienfrei anzusehen.

Die Verimpfung nach 2tägiger Phenoleinwirkung ergab keinen Unterschied zwischen der Phenol- und der Glyzerinlapine, ebenso war es nach einer zweiten Verimpfung nach 14 Tagen.

Der Versuch läßt also erkennen, daß das Vaccinevirus durch 1prozentige Karbolsäure nicht merklich geschädigt wurde, daß aber die Begleitbakterien fast alle vernichtet waren.

Versuch III bezog sich auf die Phenolbehandlung der Mischlapine 516/17 nach derselben Weise.

Nach 10tägiger Phenoleinwirkung waren etwa 1000 Keime im Kubikzentimeter Lymphe noch nachweisbar. Die Verimpfung ergab wieder eine geringe Abschwächung der phenolisierten Lymphe gegenüber der glyzerinierten.

Versuche IV und V ergaben übereinstimmend die außerordentliche Verminderung der Begleitbakterien, deren Zahl nach 6tägiger Einwirkung fast auf Null gesunken war.

Die Verimpfung ergab in einem Falle keinen Unterschied gegenüber dem in Glyzerin konservierten Virus, in dem anderen Falle wurde eine merkliche, aber nicht starke Virulenzabnahme festgestellt.

Ein Überblick über diese Versuche lehrt, daß die Phenolbehandlung innerhalb der Gruppe der geprüften Mittel die günstigsten Erfolge in bezug auf Bakterienvernichtung und Virulenzerhaltung ergeben hat. Dürften wir nun daraufhin die Zulassung der Phenollymphe zu den nach dem Impfgesetz vorgeschriebenen Impfungen jetzt schon empfehlen? Ich glaube nicht! Denn uns mangelt trotz der großen Erfahrungen an den Kaninchen die Kompetenz des erfahrenen Impfarztes. Nur dieser darf entscheiden, ob eine Lymphe der bisherigen gleichwertig ist oder nicht. Männer, wie der verstorbene Geheimrat M. Schulz, konnten an einer minimalen Verschlechterung ihrer Schnitterfolge beim Erstimpfling schon sehr geringe Grade von Abschwächung des Impfstoffes feststellen, und sie lehnten im Interesse des Impfschutzes der deutschen Bevölkerung jeden abgeschwächten



Impfstoff rücksichtslos ab. Auf diesem Wege sollen wir ihrem Beispiel folgen. Seien wir uns darüber klar, daß unsere gebrauchsfertige Lymphe das Virus bereits in abgeschwächter Form enthält, aber eben noch kräftig genug als Antigen ist, um eine genügende aktive Immunisierung herbeizuführen. Wenn also von jetzt ab Verbesserungen des Impfstoffes erstrebt werden, so dürfen diese nicht auf Kosten des Antigens zustande kommen, denn nur eine virulente Lymphe kann eine gute Lymphe sein. Die erstrebenswerteste Verbesserung unserer Lymphe wäre, abgesehen von einer möglichst weitgehenden Ausschaltung der Begleitbakterien, in einer Vermehrung und dauernden Haltbarmachung ihrer antigenen Eigenschaften zu sehen. Ehe dies Ziel erreicht ist, haben wir allen Grund, mit der Glyzerinlymphe zufrieden zu sein.

Diesem Kapitel sind noch einige Bemerkungen anzuschließen über die Einwirkung des Glyzerins auf Keimzahl und Keimart der Lymphe. Es ist nicht beabsichtigt, zu den sehr reichlichen Erfahrungen etwa Neues beibringen zu wollen. Das ist auch nicht nötig, da das Glyzerin sich bisher als das beste Mittel bewährt hat, die Begleitbakterien erheblich zu vermindern und dabei die Virulenz der Lymphe verhältnismäßig gut zu konservieren. Darüber sind wir uns aber auch klar, daß das Glyzerin keineswegs ein Idealmittel darstellt, das etwa unter allen Umständen eine bakterienfreie Lymphe liefert. Nachdem wir aber die Grenzen der Leistungsfähigkeit des Glyzerins gut kennen, erscheint doch jetzt der Zeitpunkt gekommen, an dem eine systematische bakteriologische Untersuchung der Lymphen aus allen Anstalten vorbereitet werden könnte. Es hat nicht nur der Hersteller der Lymphe, sondern auch der Verbraucher ein erhebliches Interesse daran, zu wissen, wieviel Bakterien die von ihm auf Kinder verimpfte Lymphe enthält. Denn es kann dem Impfarzt mit Rücksicht auf die Impfreaktion nur willkommen sein, wenn er bei jedem auftauchenden Verdacht einer Impfschädigung sogleich das amtliche Material zur Hand hat, das ihn über Keimzahl und vielleicht auch Keimart der Lymphe unterrichtet.

Neben der Bestimmung der Keimzahl wäre auf die bakteriologische Diagnose der in der Lymphe vorhandenen Bakterien Wert zu legen. Wenn es auch nicht möglich ist, den pathogenen Keim von dem Saprophyten jedesmal mit Sicherheit zu unterscheiden, so haben wir doch Handhaben, um uns ein Urteil zu bilden.

Die praktische Durchführung dieser Lympheuntersuchung, soweit sie nicht schon besteht, wäre vorläufig unschwer zu erreichen durch Verträge mit den Medizinaluntersuchungsämtern. Jede Lymphe könnte, ehe sie in Gebrauch genommen wird, zuerst auf Keimarten und dann auf Keim-



zahl geprüft werden. Die Untersuchung kann mit einer Probe aus der Vorratslymphe gemacht werden. Der Befund ist dann maßgebend für jede aus diesem Vorrat abgefüllte Sendung, da ja beim Abfüllen eine Vermehrung der Keime nicht zu befürchten ist.

Lymphproben, die Streptokokken oder echte Staphylokokken enthalten, sollten so lange zurückgehalten werden, bis eine genaue Untersuchung auf Differentialnährböden, auf Hämolysinbildung und Tierpathogenität ihre Harmlosigkeit ergeben hat.

In den Monaten vor Kriegsausbruch wurden gemeinsam mit dem jetzt verstorbenen Vorsteher der Berliner Impfanstalt, Geheimrat M. Schulz, eine Reihe von Lymphproben nach diesen Gesichtspunkten untersucht.

Die Keimzahlen bei der letzten Untersuchung von 12 Proben seien hier mitgeteilt:

Tier	Dauer des Aufenthaltes in Glyzerin	Keimzahl in ccm
Kalb 6	5 Wochen	2000
,, 7/9	3 Monate	800
,, 12	2 ,,	300
,, 18	3 Wochen	9000
,, 19	6 ,,	200
,, 23	5 ,,	400
,, 24	5 ,,	3000
,, 26	4 ,,	200
,, 27	4 ,,	100
,, 28	4 ,,	100
,, 29	4 ,,	100
,, 31	3 Monate	50

Die Keimzahlen sind, wie sich ergibt, sehr gering. Nicht selten entsprechen sie den Anforderungen, die bei uns an gutes Trinkwasser gestellt werden. Da mit einem Kubikzentimeter Lymphe etwa 100 Kinder geimpft werden können, und nur ein minimaler Teil der Lymphe in den Impfschnitt eingebracht wird, läßt sich erkennen, daß bei einer gut keimarmen Lymphe nur ganz vereinzelte Bakterien in den Impfschnitt gebracht werden können. Welche Arten da in Frage kommen, muß die bakteriologische Diagnose ergeben. Wir haben bei den erwähnten Lymphproben einmal Streptokokken gefunden, und zwar in einer früheren Probe von Kalb 12. Dieser kurze Streptococcus war nicht pathogen, er verschwand bald. In der letzten Probe war er nicht mehr nachweisbar. Einmal fand sich ein saprophytischer Streptococcus longissimus. Die übrigen Proben enthielten alle nur



weiße und gelbe Sarcine, ganz vereinzelt waren Kokken gefunden, die nach ihrem Verhalten in den Nährböden eher als weiße Staphylokokken angesehen werden konnten. Aber auch bei ihnen fehlte das Charakteristikum des Staphylococcus: die Verflüssigung der Gelatine.

Zur Unterscheidung von Staphylococcus und Sarcine wurden immer beimpft: Traubenzuckeragar in hoher Schicht, Milch, Löfflerserum und Gelatinestich. Die meisten Sarcinen wachsen nur aerob und verflüssigen das Löfflerserum, was die Staphylokokken nie tun. Außer den üblichen Nährböden für aerobes Wachstum wurden die Lymphproben auch in anaerobe Verhältnisse gebracht. Hierfür erwiesen sich die Lentzsche Anaerobenplatte und das Burri-Whrightsche Röhrchen als besonders gut geeignet.

Unsere kurze Reihe hat abermals bestätigt, daß in abgelagerter Glyzerinlymphe die Keimzahl sehr gering ist, und daß pathogene Bakterien nicht darin sind. Außerdem aber hat sie die leichte Durchführbarkeit der bakteriologischen Lympheuntersuchung erwiesen. Deren allgemeine Einführung ist nicht nur möglich, sondern sogar sehr empfehlenswert, um impfgegnerischen Angriffen gegen die Lymphe sofort die Spitze bieten zu können.

Über die Immunitätsverhältnisse beim Vaccinekaninchen.

Trotzdem schon eine große Zahl von Arbeiten sich mit diesem Kapitel der Pockenforschung befaßt haben, ist unsere Kenntnis immer noch eine recht ungenügende. Es ist bisher nur unter erheblichen Schwierigkeiten möglich, wenigstens die Grundlagen für eine einheitliche Darstellung der Immunität bei experimenteller Vaccine aus der reichhaltigen Literatur zu entnehmen. So ist es auch kein Wunder, daß man größere Zusammenstellungen über dieses Thema, wie z. B. den ausführlichen und gewissenhaften Artikel von Tomarkin und Carrière im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Kolle und Wassermann etwas unbefriedigt aus der Hand legt, weil er in erster Linie dazu da ist, eine Übersicht über den bisherigen Stand der Kenntnisse zu geben und bei der Vielfältigkeit der geäußerten Meinungen kein klares Bild von den nun tatsächlich bestehenden Verhältnissen geben kann.

Diese Unsicherheit ist wohl zum größten Teile dadurch verursacht, daß eine systematische Durchprüfung aller in Betracht kommenden Verhältnisse an großem Tiermaterial bisher nur in ungenügender Weise angestellt worden ist. Außer den Arbeiten von Süpfle (1), Paschen (4), Kraus und Volk (16), v. Prowazek (17) und v. Prowazek und Miyaji (38)



sind meistens Beiträge geliefert worden, die sich auf die Beobachtung weniger Tiere beschränkten, die sehr interessante Einzelbeobachtung boten, aber kaum Aufklärung in das noch herrschende Dunkel zu bringen geeignet waren. Unser großes Tiermaterial hat uns nun Gelegenheit geboten, einige Immunitätsfragen genauer zu verfolgen und, soweit möglich, systematisch zu bearbeiten. Bei Besprechung der einzelnen Punkte wird es nicht zu vermeiden sein, eine teilweise von der bisher fast allgemein herrschenden abweichende Anschauung vorzutragen. Doch glauben wir mit unseren Erfahrungen bereits einige erfolgversprechende Schritte in das noch wenig geklärte Gebiet getan zu haben, und hoffen, durch unsere Mitteilungen zur Nachprüfung und zu weiteren Fortschritten anregen zu können.

A. Ergebnis der zweiten Vaccination beim Kaninchen.

Das einmal vaccinierte Kaninchen wird unempfänglich für eine zweite Impfung, sofern diese jenseits vom 7. bis 9. Tage nach der Erstimpfung ausgeführt wird. Diese schon lange erhärtete Tatsache wurde von uns in vielen Fällen bestätigt. Da wir unsere Tiere auf beiden Flanken und auf breiter Fläche impfen, so erzielten wir in der Regel eine völlige Immunität der Hautdecke, wenn die Erstimpfung mit virulentem Material ausgeführt worden war. Selbst die Verwendung von unverdünnter Glyzerinlymphe blieb dann erfolglos — die Immunität war so stark, daß sie selbst durch die virulentesten Materialien nicht gebrochen werden konnte. Diese starke Immunität ist jedoch keineswegs ein regelmäßiges Vorkommnis. Wird die erste Impfung mit schwach virulentem Material gemacht, dann ist die Immunität oft nur in den ersten Wochen eine völlige, nimmt aber dann bald ab. Eine Nachimpfung nach mehreren Wochen beweist immer noch eine deutliche Abnahme der Empfänglichkeit, es treten z. B. nach virulenter Nachimpfung nur ganz vereinzelte Pusteln auf, während eine Kontrollimpfung zur Entwicklung einer konfluierenden Vaccine führt.

Umgekehrt aber darf man von einer sehr schwach virulenten oder örtlich stark begrenzten Erstimpfung nach unseren Erfahrungen keine länger dauernde allgemeine Immunität erwarten. Wir haben fast immer erlebt, daß in den Fällen, wo bei der Erstimpfung nur ganz wenige oder nur schwache Pusteln auftraten, die Nachimpfung nach 2 oder mehr Monaten wieder zur Hautpustelbildung führte. Nur in ganz wenigen Fällen, die in der Tab. I mit aufgeführt sind, fanden wir nach einer geringgradigen Pustelentwicklung bei der Erstimpfung eine länger dauernde allgemeine Immunität. Dies schien nur einzutreten, wenn die Erstimpfung mit stark virulentem Material gemacht worden war. Diese Erfahrung steht im Gegensatz zu der bisherigen weit verbreiteten Annahme. Nach dieser sollte

die Entwicklung einer einzigen Hautpustel zur Immunisierung der ganzen Hautdecke führen. Die Nachimpfung wurde in den positiv verlaufenen Fällen meistens wenige Wochen nach der Erstimpfung gemacht. Wäre sie erst mehrere Monate später gemacht, so würden wohl dieselben Resultate erzielt worden sein, wie von uns auch.

Diese Tatsache hat für die Frage der Vaccineimmunität eine gewisse Bedeutung. Denn wenn es sicher ist, daß eine einzige kleine Hautpustel zum Zustandekommen einer allgemeinen Immunität ausreicht, dann gewinnt v. Prowazeks Annahme von der rein histogenen, d. h. „dermatogenen" Immunität erheblich an Wahrscheinlichkeit; dann muß man zu der Annahme kommen, daß die Immunisierung der Hautdecke vermittelst der Lymphwege von einem Hautbezirk zum anderen fortschreitet. Dann würde aber auch einmal beobachtet worden sein, daß ein der ersten Hautpustel benachbarter Hautbezirk schon immun ist, während ein entfernter Bezirk noch nicht immun ist.

Unsere Versuche stützen diese Annahme nicht, denn wir haben, wie schon erwähnt, häufig nach dem Auftreten vereinzelter Pusteln keine völlige Immunität der Hautdecke beobachtet.

Die Dauer der Immunität war sehr verschieden. Wir haben bei einzelnen Kaninchen schon nach 4 Monaten ein fast völliges Verschwinden der Immunität beobachtet, während bei anderen nach 6 Monaten noch keine Verminderung der Immunität vorhanden war. Wir sind mit dieser Zeit sicher noch nicht an der Grenze der Immunitätsdauer angelangt und können dies daraus schließen, daß wir selten vor Verlauf von 5 Monaten bereits eine Abnahme der Immunität beobachten konnten. Die Dauer der Immunität war gleich bei Kaninchen, die zuerst kutan geimpft waren, und bei intravenös immunisierten. Dagegen hatten wir nicht den Eindruck, daß nach intrakutaner Einverleibung des Virus eine irgend erhebliche Immunität erzielt werden kann. Wurden derartige Tiere 2 bis 3 Wochen nach der Erstimpfung wieder intrakutan infiziert, dann traten dieselben oder wenig geringere Erscheinungen auf.

Die Hornhaut verhielt sich bei der zweiten Impfung so, wie es bereits oft beschrieben wurde. Sie wurde nach der ersten Impfung immun, wenn das Virus nicht sehr schwach war. War es sehr schwach, dann konnte die Immunität durch ein stärkeres Virus gebrochen werden, und es kam dann zu einer entschieden abgeschwächten Keratitis. Die Erscheinungen waren aber im übrigen ebenso typisch wie bei der ersten Infektion, und zwar makroskopisch und mikroskopisch. Wir konnten bei der Trübung nach der zweiten Impfung Vaccinekörperchen nachweisen.

Bei einigen Kaninchen beobachteten wir einen besonderen Verlauf



der kornealen Nachimpfung. Während sonst sich die Keratitis wie bei normalen Kaninchen in einigen Tagen entwickelte, trat bei diesen Tieren bereits 24 Stunden nach der zweiten Impfung eine intensive milchweiße Trübung der ganzen Hornhaut auf. Diese Trübung nahm von Tag zu Tag rasch ab, so daß nach 4 bis 5 Tagen nur noch die spezifische Vaccinekeratitis sichtbar war. In derartigen Hornhäuten konnten wir, wie in den anderen nachgeimpften, Vaccinekörperchen nachweisen. Es scheint sich bei diesem Verhalten um eine Überempfindlichkeit der schon einmal geimpften Hornhaut zu handeln. Irgendwelche besonderen Umstände, bestimmte Zeit seit der Erstimpfung, besonderes Virus bei dieser, konnten bisher nicht erkannt werden. Diese überstürzte Trübung war keineswegs ein häufiges Ereignis; wir haben sie bei der großen Zahl der nachgeimpften Kaninchen nur dreimal gesehen.

B. Beziehungen der Hornhautimmunität zur allgemeinen Immunität.

Die Durchsicht der auf diese Frage bezüglichen Literatur läßt erkennen, daß sich die Überzeugung von der Sonderstellung der Kaninchenhornhaut bei der Vaccineimmunität recht weit verbreitet hat. Es seien die bisherigen Erfahrungen hier kurz erwähnt, um an ihnen unsere anders lautenden Befunde zu erläutern. Paschen hat 1903 festgestellt, daß korneal geimpfte Kaninchen für eine nachträgliche Hautimpfung empfänglich bleiben, ebenso wie hautgeimpfte Kaninchen mit Erfolg in die Hornhaut geimpft werden können. Es ist also mit diesen Versuchen die Sonderstellung der Kaninchenhornhaut zum erstenmal experimentell nachgewiesen worden. Erweitert wurden diese Versuche durch Kraus und Volk, die weder durch subkutane noch durch intraperitoneale noch durch intravenöse Injektion eine Immunität der Hornhaut beim Kaninchen bekommen konnten. Beim Affen lagen die Verhältnisse anders, hier gelang auch gelegentlich eine Immunisierung der Kornea nach subkutaner Injektion. Eine weitere Versuchsreihe dieser Autoren erwies, daß nach Impfung der Konjunktiva die ganze Hautoberfläche und die Hornhaut derselben Seite, dagegen nicht diejenige der anderen Seite immunisiert werden konnte.

Dieses eigentümliche Verhalten der Kaninchenhornhaut ist von mehreren Autoren bestätigt worden. Süpfle schloß sich der erwähnten Auffassung zuerst rückhaltlos an, gab aber dann in einer Mitteilung, zusammen mit Eisner (18), immerhin die Möglichkeit einer schwachen Immunisierung der Hornhaut von dem Organismus aus zu. v. Prowazek (17) dagegen findet in einer neueren Versuchsreihe weitere Stütze für seine Annahme



der reinen Gewebeimmunität. Grütter (19), der die Nachimpfung der Kaninchen mit stark verdünnter Lymphe gemacht hatte, war zur Überzeugung gekommen, daß die Hornhaut in geringerem Maße an der allgemeinen Immunität teilnimmt. Bélin (20) hatte beobachtet, daß nach ausgiebiger Hautimpfung eine Immunität der Hornhaut eintrat.

Süpfle war durch theoretische Überlegung in seiner Auffassung bestärkt worden. Die Kaninchenhornhaut steht, wie er annimmt, in keinem direkten Zusammenhang mit den Blutgefäßen des Körpers, sie wird lediglich vom Kammerwasser her ernährt. Die Tatsache nun, daß in dem Kammerwasser keine Immunkörper nachweisbar sein sollen, sprach sehr für seine Annahme. v. Prowazek kam durch das Ergebnis seiner eigenen Versuche, besonders aber durch den Calmette-Guérinschen (21) Versuch — das intravenös injizierte Vaccinevirus verschwindet sehr schnell aus dem Blutstrom und wird in der Haut abgelagert, wo es nach Rasieren oder anderweitiger Eröffnung der Hautdecke innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion durch Pustelbildung nachgewiesen werden kann — zu seiner Auffassung der Immunitätsverhältnisse beim Kaninchen. Er hielt die Immunität für eine rein „histogene", d. h. nach der Hautimpfung entsteht eine Immunität der gesamten Hautoberfläche und nicht der Hornhaut, nach der Hornhautimpfung auf einer Seite entsteht also auch nur eine Immunität der geimpften Hornhaut, nicht aber der anderen Hornhaut und der Hautdecke.

So finden wir denn bei Tomarkin und Carrière (22) als Niederschlag der weitest verbreiteten Anschauung den Satz: „Im allgemeinen jedoch dürfen wir als feststehend betrachten, daß die Kornea sich weder an der allgemeinen Hautimmunität beteiligt, noch ihren eigenen Immunitätszustand anderen Geweben mitzuteilen imstande ist."

Ehe wir nun unsere Ergebnisse darstellen, erscheint es doch ganz lehrreich, durch einen kurzen Rundblick über andere Gebiete der Immunitätsforschung festzustellen, was denn bisher über die Immunitätsverhältnisse der Hornhaut bekannt ist. Zuerst einige Sätze über die Stellung der Hornhaut zur Blutversorgung der Gewebe. Nach den Untersuchungen von Leber (23), Gruber (24), Grifford (25), v. Recklinghausen (26) darf man als feststehend betrachten, daß die Hornhaut die minimalen Nährstoffe, die sie für ihr langsam wachsendes Gewebe gebraucht, aus dem Randschlingennetz der Conjunctiva bulbi entnimmt. Die Saftkanälchen stehen mit dem Randschlingennetz in Verbindung. Ob der radiär zentripetal verlaufende Saftstrom sich direkt auf die Venen des Randschlingennetzes fortsetzt oder ob er nach hinten in die Vorderkammer mündet, steht noch nicht fest. Weder das Hornhautepithel noch das Endothel ist völlig

undurchgängig, so daß also immerhin die Möglichkeit zu einem minimalen Säfteaustausch vorhanden ist. In der entzündeten Hornhaut liegen die Verhältnisse etwas anders. Aus der augenärztlichen Praxis wissen wir, daß die meisten Erkrankungen der Hornhaut mit einer starken Vermehrung des Blutstroms in der Conjunctiva bulbi einhergehen, so daß die perikorneale Injektion ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel ist.

Und ganz analoge Erscheinungen beobachten wir regelmäßig beim Vaccinekaninchen. Sobald in der geimpften Hornhaut sich die spezifische Keratitis zu entwickeln beginnt, ziehen, zumal an dem oberen Rande der Hornhaut, zahlreiche erweiterte Blutgefäße aus der Konjunktiva an die Hornhaut hin. Es wird so ohne weiteres der Eindruck gefestigt, daß in der entzündeten Hornhaut ein lebhafter Säfteaustausch mit dem übrigen Organismus stattfindet.

Loeffler (27) prüfte 1881 bei seinen Mäuseseptikämieversuchen auch die Immunität der Hornhaut. Er konnte damals feststellen, daß nach überstandener Hornhautinfektion eine Immunität der anderen Hornhaut eintrat, ebenso eine Hornhautimmunität nach überstandener Infektion an einem Ohre. Daß hierbei eine zeitliche Verschiebung bei der Entwicklung der allgemeinen Immunität und der Hornhautimmunität vorkommt, sah Loeffler auch schon, wie sich aus folgenden Sätzen ergibt: „Impft man ein Tier am rechten Ohre, nach etwa 8 Tagen am linken Ohre, so erfolgt keine Reaktion. Wollte man hieraus nun den Schluß ziehen, daß das Tier bereits immun sei, so würde man fehlgehen; eine Hornhautimpfung ist noch erfolgreich. Der Zeitraum für das Immunwerden eines Ohres nach vorausgeschickter Impfung des anderen beträgt etwa 1 Woche, bis zur völligen Immunität der Kornea nach Impfung eines Ohres dagegen etwa 3 Wochen."

Miyashita (28) kam zu demselben Ergebnis. Er konnte außerdem nachweisen, daß bei der üblichen Immunisierung von Kaninchen gegen Hammelblut der hämolytische Ambozeptor auch in die Hornhaut übergeht. Ebenso fand er, daß bei passiver Immunisierung die Hämolysine auch in eine nicht entzündete Hornhaut übergehen.

Erinnern wir nun noch an Ehrlichs (29) klassische Versuche über die Rizin- und Abrinimmunität. In ihnen konnte Ehrlich nachweisen, daß nach der Immunisierung gegen Ricin auch die Hornhaut immun wird und ohne Krankheitserscheinungen das Vielfache einer Ricindosis verträgt, die bei einem normalen Kaninchen zu völliger Zerstörung der Hornhaut führen würde.

Alle diese Erfahrungen beweisen, daß die Hornhaut an der allgemeinen Immunität teilnimmt. Wenn die bei der Vaccineinfektion erhobenen Be-



Tabelle I. Erfolg der Nachimpfung bei Kaninchen.

A. Erstimpfung in die Hornhaut rechts.

Lfd. Nr.	Erstimpfung mit	Resultat der Erstimpfung	Intervall zwischen 1. und 2. Impfung	Nachimpfung mit	Resultat der Nachimpfung	Bemerkungen
1	Kaolinlymphe gut virulent	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +	6 Wochen	Äthervaccine, virulent, in beide Hornhäute	Rechts: nichts. Links: starke Keratitis	
2	Kaolinlymphe gut virulent	Starke Keratitis Guarn.-Körp. + +	5 Wochen	Äthervaccine, virulent, in beide Hornhäute	Rechts: nach 1 Tag sehr starke Trübung. Guarn.-Körp. +. Links: nach 4 Tagen sehr starke Trübung. Guarn.-Körp. +	
3	Kalbslymphe $^1/_{10}$	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +	9 Wochen	Lapine kutan	Gute Pustelbildung	
4	Frische Vaccinehornhaut	Sehr starke Keratit. Guarn.-Körp. + +	4 Wochen	Äthervaccine in beide Hornhäute	Rechts: nichts. Links: nichts	Deutliche Immunit. der linken Hornhaut
5	Kalbslymphe $^1/_{10}$	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. +	5 Wochen	Kalbslymphe	Rechts: nichts. Links: Trübung	
6	Äthervaccine schwach virulent	Schwache Trübung Guarn.-Körp. +	5 Wochen	Dasselbe	Rechts: nichts. Links: schwache Trübung	Schwache Immunit. der linken Hornhaut
7	Äthervaccine	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +	4 Monate	Kalbslymphe $^1/_{20}$ in beide Hornhäute und Haut	Rechts: nichts. Links: schwache Trübung. Haut: schwache Pustelbildung	Schwache allgemeine Immunität
8	Äthervaccine	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +	4 Monate	Dasselbe	Rechts: nichts. Links: Trübung. Haut: Pustelbildg.	

9	Kalbslymphe $^1/_{100}$	Schwache Keratit. Guarn.-Körp. +	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{20}$ in beide Hornhäute und Haut	Rechts: nichts. Links: Trübung. Haut: Pustelbildg.	
10	Kalbslymphe $^1/_{100}$	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +	5 Monate	Kalbslymphe $^1/_{20}$ kutan	Nichts	Völlige allgemeine Immunität
11	Äthervaccine schwach virulent	Ulcus nach 6 Tagen. Guarn.-Körp. +	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{20}$ in beide Hornhäute und Haut	Rechts: nichts. Links: Trübung s. schwach. Pustelbildung sehr schwach	Schwache allgemein. Immunität und Immunität der linken Hornhaut
12	Kalbslymphe $^1/_{50}$	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +	8 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$ kutan	Schwache vereinz. Pusteln	Deutliche allgemeine Immunität

B. Erstimpfung in Hornhaut rechts und Haut.

13	Kutan frische Vaccinehornhaut	Deutliche Pustelbildung	6 Wochen	Kalbslymphe $^1/_{10}$ in beide Hornhäute	Hornhaut rechts: nichts, links: nichts	Deutliche Immunit. beider Hornhäute
14	Äthervaccine	Hornhaut stark trüb. Einzelne Hautpust.	7 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$	Hornhaut links: starke Trübung. Konfluier. Vaccine	Keine Immunität der linken Hornhaut
15	Äthervaccine	Hornhaut starke Keratitis. Guarn.-Körp. + + Pustelbildung.	3 Monate	Lapine $^1/_{20}$	Linke Hornhaut: schwach trüb. Haut: einzelne Pusteln	Keine Immunität der linken Hornhaut
16	Lapine	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +. Pustelbildung.	4 Monate	Kalbslymphe $^1/_{20}$	Linke Hornhaut: trüb. Starke Pustelbildung	Keine Immunität
17	Äthervaccine	Starke Keratitis. Pustelbildung	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_1$	Beide Hornhäute: fast nichts. Haut nichts	Allgem. Immunität, Immunität der linken Hornhaut

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Erstimpfung mit	Resultat der Erstimpfung	Intervall zwischen 1. u. 2. Impfung	Nachimpfung mit	Resultat der Nachimpfung	Bemerkungen
18	Kalbslymphe $^1/_{40}$	Keratitis Guarn.-Körp. +. Schwache Hautpust.	4 Monate	Kalbslymphe $^1/_{20}$	Beide Hornhäute trüb. Guarn.-Körp. +. Hautpusteln	Keine Immunität
19	Kalbslymphe $^1/_{40}$	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + + Hautpusteln	4 Monate	Kalbslymphe $^1/_1$	Haut nichts. Hornhäute fast nichts	Allgem. Immunität, Immunität der linken Hornhaut
20	Lapine $^1/_{10}$	Keratitis. Guarn.-Körp. +. Haut: Pustelbildg.	3 Monate	Kalbslymphe $^1/_1$	Haut nichts. Hornhäute geringe Trübung	Schwache Immunit. der Hornhäute, völlige der Haut
21	Lapine $^1/_{10}$	Keine Keratitis. Einzelne Hautpust.	$2^1/_2$ Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$ Haut und rechte Hornhaut	Haut nichts. Hornhaut nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
22	Virulentes Material	Keratitis. Guarn.-Körp. + +. Ausgedehnte Pustelbildung	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$ in beide Hornhäute und Haut	Haut und Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
23	Schwach virulentes Material	Hornhaut nichts. Einzelne Hautpust.	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$ Haut und beide Hornhäute	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
24	Kalbslymphe $^1/_{20}$	Schwache Keratitis. Teilweise konfluier. Hautpusteln	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$ Haut und beide Hornhäute	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
25	Lapine $^1/_1$	Starke Keratitis. Guarn.-Körp. + +. Gute Hautpustelbildung	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$ Haut und beide Hornhäute	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.

26	Kalbslymphe $^1/_{50}$	Keratitis. Hautpustelbildung	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$ Haut und beide Hornhäute	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.

C. Erstimpfung durch intravenöse Vaccineinjektion.

27	Kalbslymphe $^1/_{50}$ 15 ccm intravenös	—	2 Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
28	Kalbslymphe $^1/_{10}$ 30 ccm intravenös	—	$1^1/_2$ Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
29	Kalbslymphe $^1/_{10}$ 30 ccm intravenös	—	$1^1/_2$ Monate	Kalbslymphe $^1/_{10}$	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
30	5mal 1 ccm Lapine intravenös	—	6 Wochen	Kalbslymphe $^1/_1$	Haut u. Hornhäute nichts	Allgem. Immunität, Hornhautimmunit.
31	Kalbslymphe $^1/_{10}$ 15 ccm intravenös	—	10 Tage	Kalbslymphe $^1/_1$	Haut nichts. Hornhaut stark trüb	Allgem. Immunität, keine Hornhaut-immunität
32	Kalbslymphe $^1/_{10}$ 15 ccm intravenös	—	10 Tage	Kalbslymphe $^1/_1$	Haut nichts. Hornhaut stark trüb	Allgem. Immunität, keine Hornhaut-immunität

funde alle uneingeschränkt zu Recht bestehen, dann liegt hier allerdings in immunisatorischer Hinsicht eine fast unerklärliche Sonderstellung vor.

Nun liegen aber auch bezüglich der Vaccineimmunität schon einige Befunde vor, die nicht für die Sonderstellung der Vaccineimmunität sprechen. Kraus und Volk sahen bei Affen nach subkutaner Immunisierung eine Hornhautimmunität auftreten, v. Prowazek stellte selber fest, daß sich Makakus cynomolgus bezüglich der Hornhautimmunität anders verhält als das Kaninchen. Paschen sah, allerdings nur in einem Falle, beim Impfkalb eine Unempfänglichkeit der Hornhaut auftreten. Nehmen wir dazu noch die Feststellung von Camus (30), daß sich in dem Kammerwasser antivirulente Substanzen beim vaccineimmunen Kaninchen nachweisen lassen, allerdings in geringerer Menge als im Serum, so müssen wir doch die Vermutung äußern, daß die Sonderstellung der Kaninchenhornhaut bei der Vaccineimmunität nicht unwiderleglich begründet ist. Die Brücke von der einen der beiden entgegengesetzten Auffassungen zu der anderen sehen wir in den Versuchen von Grütter und in ihrer Nachprüfung durch Süpfle und Eisner. Grütter hat mit dem bisher fast allgemeinen Brauche gebrochen, die Prüfung auf Immunität mit unverdünnter Glyzerinlymphe zu machen. Er ging von der einleuchtenden Auffassung aus, daß geringe Grade von Immunität durch unverdünntes Virus gebrochen werden und sich dadurch dem Nachweis entziehen können. So kam er dazu, seine Prüfungen mit stark verdünnter Vaccine zu machen. Als Erfolg dieser, wie wir glauben, feineren Technik sah er nach ausgedehnter Hautimpfung, nach subkutaner und intravenöser Injektion die Teilnahme der Hornhaut an der allgemeinen Immunität dadurch zum Ausdruck kommen, daß entweder gar keine Veränderung am geimpften Auge oder aber eine wesentlich mildere Keratitis als bei den Kontrolltieren auftrat.

Diese Grütterschen Befunde sind von Süpfle und Eisner teilweise bestätigt worden. Sie kommen zu der Ansicht, daß bei entsprechend intensiver Vorbehandlung eine Immunisierung der Hornhaut von dem übrigen Organismus möglich ist. Warum v. Prowazek sich dieser Anschauung nicht angeschlossen hat, geht aus seinen neuen Versuchen hervor, die bei ihrer Anordnung kein anderes Resultat haben konnten. Auf diese Versuche werde ich noch zurückkommen.

Unser auf diese Frage bezügliches Material an Kaninchen ist in der Tab. I zusammengestellt. Wir haben die Immunitätsverhältnisse nach kornealer, kutaner und intravenöser Infektion beobachten können. Zur Nachimpfung verwendeten wir teils unverdünnte frische Glyzerinlymphe, teils ältere verdünnte Lymphe, die schon etwas abgeschwächt war. Alle Verdünnungen, die in der Tabelle angegeben sind, beziehen sich auf ge-



brauchsfertige Glyzerinlymphe als Ausgangsmaterial. Bezüglich des zur Nachimpfung gebrauchten Virus vermitteln unsere Versuche zwischen den bisher von anderen gemachten, aber durch das Intervall zwischen erster und zweiter Impfung unterscheiden sie sich wesentlich von ihnen. Während nämlich bei fast allen früheren Versuchen die Nachimpfung innerhalb der ersten Wochen nach der Erstimpfung gemacht wurde, ließen wir die Tiere längere Zeit sitzen und machten die Prüfung auf Immunität meistens nach mehr als 6 Wochen. Das Nähere ergibt sich aus der Tab. I.

Betrachten wir zunächst die erste Gruppe der Tabelle, welche die nur durch Impfung in die rechte Hornhaut vorbehandelten Tiere umfaßt. Bei allen hier aufgeführten Kaninchen war als Resultat eine charakteristische schwache oder starke Keratitis zu beobachten, durch vitale Färbung waren Vaccinekörperchen nachgewiesen. Die Nachimpfung wurde gemacht 4 Wochen bis 8 Monate nach der Erstimpfung. Eine Anzahl von diesen Kaninchen verhielt sich so, wie es bisher als allgemein gültig betrachtet wurde. Bei der Nachimpfung, die entweder in beide Hornhäute oder auf die Haut oder in beide gemacht wurde, erwies sich die schon einmal geimpfte Hornhaut als immun, die andere Hornhaut bekam ihre spezifische Trübung, auf der Haut entwickelten sich Pusteln in mehr oder weniger großer Zahl und Ausbildung. Eine Ausnahme machte Nr. 2 Tab. I, welches gleich nach 24 Stunden die schon erwähnte übermäßige Trübung bekam. Ob bei diesen Tieren eine Abschwächung eintrat gegenüber der Wirksamkeit des gleichen Virus an anderen Tieren ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen, deshalb lassen wir sie für die Beantwortung unserer Frage außer Betracht (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11 der Tab. I). Es finden sich unter ihnen Tiere, die mit recht virulentem Material infiziert waren, neben solchen, die nur schwach virulent geimpft waren. Das Intervall war auch recht wechselnd.

Auf die anderen Tiere muß etwas näher eingegangen werden. Nr. 4 wurde in die rechte Hornhaut infiziert mit einer zerriebenen, stark trüben Hornhaut eines früher geimpften Kaninchens. Das in ihr enthaltene Virus war sehr kräftig und führte nach 4 Tagen zu einer sehr starken spezifischen Keratitis, in der massenhaft Vaccinekörperchen nachgewiesen worden waren. Nach 5 Wochen erfolgte die Nachimpfung mit einer Ätherlymphe, die bei anderen Kaninchen eine deutliche Pustelbildung und starke Hornhauttrübung zu bewirken pflegte, in beide Hornhäute. Nach 5 Tagen und weiterhin blieben sie beide reaktionslos: Das Kaninchen muß eine allgemeine Immunität und vermöge dieser eine völlige Immunität der linken, bisher ungeimpften Hornhaut erworben haben. Nr. 7 wurde mit Äthervaccine in die rechte Hornhaut infiziert; auch hier entwickelte sich eine sehr starke Keratitis, in welcher massenhaft Vaccinekörperchen vorhanden



waren. Die Nachimpfung nach 4 Monaten erfolgte mit Kalbslymphe $^1/_{20}$, also mit virulentem Material, das bei normalen Kaninchen eine konfluierende Pusteleruption und starke Keratitis mit großem Substanzverlust machte. Bei Nr. 7 jedoch trat 6 Tage nach der zweiten Impfung eine schwache Pustelbildung auf, deren Spur nach 2 Tagen schon verschwunden war; in der linken Hornhaut war nur eine verspätet entwickelte schwache Trübung nachweisbar.

Hier war es also nicht zu einer völligen Immunität, sondern zu einer immerhin deutlichen Widerstandsfähigkeit gegen das Vaccinevirus gekommen.

Dagegen hatte Nr. 10 noch 5 Monate nach der Erstimpfung mit Kalbslymphe $^1/_{100}$ in die rechte Hornhaut eine völlige, allgemeine Immunität entwickelt. Eine mit Kalbslymphe $^1/_{20}$ vorgenommene Hautimpfung auf breiter Fläche blieb ganz erfolglos. Die Immunität der linken Hornhaut war nicht geprüft worden.

Nr. 11 verhielt sich ebenso wie Nr. 7; auch bei ihm war nach nicht sehr virulenter Erstimpfung eine schwache allgemeine Immunität eingetreten, wie der Ausfall der Nachimpfung nach 2 Monaten ergab. Nr. 12 endlich hatte nach der Erstimpfung mit Kalbslymphe $^1/_{50}$ eine sehr starke Keratitis mit Substanzverlust. Die Nachimpfung nach 8 Monaten mit Kalbslymphe $^1/_{10}$, also mit recht virulentem Material, führte nur zur Entwicklung vereinzelter schwacher Pusteln, während die Kontrolltiere eine konfluierende Vaccine bekamen. Also hatte sich hier eine deutliche, wenn auch nicht völlige Immunität entwickelt.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß nach einer virulenten Vaccination der einen Hornhaut sich eine Immunität des ganzen Organismus und damit auch der anderen Hornhaut entwickeln kann. Diese Immunität kann monatelang bestehen bleiben; die Umstände, von denen ihr Auftreten oder Ausbleiben beeinflußt wird, kennen wir noch nicht.

Gegen diese Beobachtungen bleibt ein Einwand möglich. Nachdem Kraus und Volk eine allgemeine Immunität durch Vaccination der Konjunktiva erzielt hatten, wäre es ja möglich, daß auch bei unseren Tieren die Verhältnisse so lägen. Es könnte ja die starke Konjunktivitis, die wir bei jeder Keratitis beobachten, auch eine Vaccineinfektion sein. Demgegenüber erinnern wir daran, daß sich Zeichen einer Vaccine auf der Bindehaut niemals bemerkbar machten, daß besonders keine Pusteln oder pustelähnliche Gebilde zu sehen waren. Schließlich haben wir das Konjunktivalsekret und später auch die ganze Conjunctiva tarsi eines Vaccinekaninchens verimpft. Auch hierbei erzielten wir keine Anhaltspunkte für die Annahme einer vaccinalen Mitbeteiligung der Bindehaut.



Nachdem sich herausgestellt hat, daß von der Hornhaut her eine allgemeine Immunität zustande kommen kann, ist es nicht mehr erstaunlich, daß wir nach ausgedehnter kutaner Vaccination eine Immunisierung der Hornhaut sahen. Auch diese trat nicht regelmäßig ein, jedoch sahen wir sie schon häufiger als das umgekehrte Vorkommnis. Die Tiere 14, 15, 16 und 18 werden in der Tabelle aufgeführt als Beispiele dafür, daß auch nach virulenter Erstimpfung es nicht zur Ausbildung einer allgemeinen Immunität kommen kann. Die Prüfung wurde mehrere, 3 bis 7 Monate nach der Erstimpfung gemacht, allerdings mit gut virulenter Lymphe. Wir halten es für durchaus möglich, daß geringere Grade einer allgemeinen Immunität uns dadurch verdeckt wurden. Nr. 15 spricht in diesem Sinne. Bei ihm erzielten wir mit Lapine $^1/_{20}$ so geringe Erscheinungen, daß wohl eine gewisse Immunität vorhanden sein kann.

Von den immun gewordenen Kaninchen seien besonders und zuerst erwähnt 17, 19 und 20, weil sie eine ganz erhebliche Menge von Antikörpern in der früher nicht geimpften Hornhaut nachweisen ließen. Bei 17 blieb die Nachimpfung beider Hornhäute und der Haut mit unverdünnter Kalbslymphe nach 2 Monaten ganz ergebnislos, 19 hatte eine fast nicht erkennbare und 20 eine sehr schwache Trübung gleichmäßig in beiden Hornhäuten. Dieses eigenartige Verhalten der gleichen schwachen Reaktion in dem früher geimpften und dem früher ungeimpften Auge haben wir mehrmals beobachtet, ohne daß es uns bisher gelungen wäre, dafür eine Erklärung zu finden.

Bei den übrigen in der Gruppe B, Tab. I, aufgeführten Kaninchen liegt kein Grund zu einer ins einzelne gehenden Besprechung vor. Die Tabelle ergibt genügend deutlich die Tatsache der Immunisierung der bisher nicht vaccinierten Hornhaut nach einer ausgedehnten virulenten Hautimpfung. Nur eines von diesen Tieren, Nr. 23, sei besonders erwähnt. Es war bei der Erstimpfung mit geringer Menge virulenten Materials vacciniert worden. Zu einer Keratitis kam es nicht, aber auf der Haut traten einzelnstehende, gut entwickelte Pusteln auf. Diese quantitativ geringe Hautaffektion reichte aus, um eine völlige Immunität des Tieres zu vermitteln, wie die nach 2 Monaten mit Kalbslymphe $^1/_{10}$ vorgenommene Nachprüfung ergab. Bei den Kaninchen 24, 25 und 26 war die Nachimpfung mit abgeschwächter Lymphe, deren Virulenz jedoch durch Kontrollimpfung sichergestellt war, gemacht. Hier wäre uns die entstandene Hornhautimmunität bei Verwendung sehr virulenten Materials bei der Nachimpfung vielleicht entgangen.

Wie unsere Erfahrungen über diese Frage gelehrt haben, ist auf eine Immunisierung der früher nicht geimpften Hornhaut nicht zu rechnen, wenn nicht eine völlige Immunität der Hautdecke, d. h. des ganzen Orga-



nismus, vorhanden ist. Dies beweisen z. B. Nr. 14, 15, 16 und 18. Bei diesen allen war keine allgemeine Immunität entstanden, bei der Nachimpfung hatten sich noch Hautpusteln entwickelt. Es ist hieraus zu schließen, daß sich im Organismus schon eine erhebliche Menge von Antikörpern angesammelt haben muß, ehe genügende Mengen von ihnen den engen Weg in die Hornhaut finden können.

Der große, anscheinend nicht überbrückbare Gegensatz in den Versuchen von Süpfle und v. Prowazek gegenüber den unsrigen wird zum größten Teile aus der Welt geschafft, wenn der Termin der Nachimpfung ins Auge gefaßt wird. Diese Autoren machten die Nachimpfung nach wenigen Wochen, das längste Intervall in v. Prowazeks Versuchen war 7 Wochen; dagegen hatten wir Zwischenräume zwischen Erst- und Nachimpfung von einigen Monaten. Da wir aus Loefflers Versuchen mit Mäuseseptikämiebazillen wissen, daß die Hornhautimmunität wesentlich später eintritt als die Hautimmunität, haben wir Grund, anzunehmen, daß bei der Vaccine die Verhältnisse ebenso liegen. War also schon die Möglichkeit zum Übersehen der Hornhautimmunität durch die kürzere Zeit bis zur Nachimpfung gegeben, so wurde sie in v. Prowazeks Versuchen noch vergrößert dadurch, daß er für die Nachimpfung eine unverdünnte Glyzerinlymphe verwendete. Damit konnten schwache Immunitätsgrade nicht nachgewiesen werden. Eine neue Nachprüfung der Verhältnisse mit langem Intervall und abgestuftem Virus wird unsere Beobachtungen bestätigen.

Den großen Einfluß des Termins der Nachimpfung sehen wir deutlich aus der Tab. I, Gruppe C. Hier sind die Kaninchen aufgeführt, die durch intravenöse Injektion immunisiert worden waren. Nr. 31 und 32 bekamen einmal 15 ccm zentrifugierte Kalbslymphe $^1/_{10}$ in die Ohrvene. Die Nachimpfung erfolgte nach 10 Tagen mit unverdünnter Kalbslymphe. Die Hautimpfung blieb völlig negativ, die Hornhautimpfung führte zu einer starken Keratitis. Also tritt die Immunität der Hornhaut nach intravenöser Injektion später auf, als die Hautimmunität. Bei Nr. 27 war dieselbe Menge intravenös injiziert worden, aber die Nachimpfung erfolgte erst nach 2 Monaten. Weder an der Haut noch auf der Hornhaut trat eine Spur Reaktion auf die Kalbslymphe $^1/_{10}$ auf, das Tier hatte eine völlige, allgemeine Immunität, an der auch die Hornhaut teilnahm. Nr. 28 und 29 hatten 30 ccm $^1/_{10}$-Lymphe intravenös bekommen. Nach $1^1/_2$ Monaten war die Immunität vollständig, eine Impfung mit Kalbslymphe $^1/_{10}$ ließ Hornhaut und Haut ganz reaktionslos.

Hatten die erwähnten Tiere ihre Immunität durch einmalige intravenöse Injektion einer großen Vaccinemenge erworben, so war bei Nr. 30



dasselbe Ergebnis erzielt durch fünfmalige Injektion von je 1 ccm frischer Lapine.

Als Ergebnis dieser Gruppe von Versuchen stellen wir fest, daß die Hornhaut des Kaninchens bei der Vaccineimmunität keine Sonderstellung im Organismus einnimmt. In Übereinstimmung mit den Erfahrungen aus anderen Gebieten der Immunitätsforschung haben wir gefunden:

1. Durch eine virulente Vaccineinfektion einer Hornhaut kann eine Immunität des ganzen Organismus und der bisher nicht infizierten Hornhaut auftreten.

2. Durch die virulente Impfung der Haut oder der Haut und einer Hornhaut kann eine Immunität der anderen Hornhaut auftreten.

3. Durch intravenöse Vaccineinfektion ist beim Kaninchen nicht nur eine Immunität der gesamten Hautdecke, sondern auch der Hornhaut zu erzielen.

4. Die Immunität der Hornhaut tritt später auf als diejenige der Haut, sie ist abhängig von der Menge der Antikörper in dem Organismus.

C. Über die antivirulenten Substanzen des Vaccineserums.

Unsere Beobachtungen über das Verhalten der Kaninchenhornhaut im vaccineimmunen Organismus, besonders aber das Auftreten der Hornhautimmunität nach intravenöser Injektion bringen uns zu einer von der bisher fast allgemein angenommenen abweichenden Auffassung über das Entstehen der Vaccineimmunität. v. Prowazek, der leider zu früh verstorbene, erfolgreiche Vaccineforscher, hat das große Verdienst, die bisher bekannten Tatsachen zu einer brauchbaren Hypothese über die Entstehung der Vaccineimmunität zusammengefaßt zu haben. Vor allem waren es zwei Beobachtungen, die ihn zu seiner Auffassung brachten: Der schon erwähnte Calmette-Guérinsche Versuch und die augenscheinliche Sonderstellung der Hornhaut. Konnte er aus dem ersten in Übereinstimmung mit den französischen Autoren annehmen, daß das Vaccinevirus nach intravenöser Injektion in der Haut abgelagert wird, so befestigte die letztere Tatsache ihn in der Annahme, daß das Haut- und Hornhautgewebe bei dem Zustandekommen der Vaccineimmunität ursächlich beteiligt sei. So hielt er die Vaccineimmunität für eine rein histogene, d. h. durch das Gewebe erzeugte, in dem das Vaccinevirus Gelegenheit zur Vermehrung fand. Ganz folgerichtig mußte er also erwarten, daß nach der Hornhautimpfung nur die Hornhaut, nach der Hautimpfung nur die Haut immun werde. Nachdem Calmette und Guérin nachgewiesen haben, daß durch intravenöse Injektion und bei Vermeidung jeder



Hautpustel eine Immunität zustande kommt, und Kraus und Volk, weiterhin auch Süpfle, mit abgetötetem Virus immunisieren konnten, war der v. Prowazekschen Auffassung schon eine wichtige Stütze entzogen. Die Teilnahme der Hornhaut an der allgemeinen Immunität, die sich aus unseren Beobachtungen ergibt, spricht nun auch sehr erheblich gegen eine histogene und mehr für eine allgemeine Immunität, und schließlich ist der Ausfall des Calmette-Guérinschen Versuchs, mit dem ich mich in einer besonderen Mitteilung gemeinsam mit Dr. med. vet. R. Weber näher befassen werde, nicht so eindeutig, daß er unsere Auffassung erschüttern könnte. Erinnern wir nun noch an die Feststellung, daß beim kutan geimpften Kaninchen eine Schwellung der regionären Lymphdrüsen und der Milz auftritt als Ausdruck für eine Mitbeteiligung der inneren Organe, so haben wir genügend Gründe, anzunehmen, daß die Vaccineimmunität nicht durch die Haut oder durch die Hornhaut ausschließlich zustande kommt, sondern daß die Blutflüssigkeit vorwiegend Träger der Immunkörper ist. Wo die Immunität nun tatsächlich entsteht, wissen wir nicht, und sind bei der Vaccine ebenso wie bei den anderen Infektionskrankheiten auf Vermutungen angewiesen.

Im Blutserum bei vaccinierten Menschen und Tieren sind von Béclère, Ménard und Chambon (31) spezifische Antikörper nachgewiesen worden, über deren Bedeutung für die Vaccineimmunität noch keine genügende Klarheit herrscht. Die Tatsache des Vorhandenseins virulizider Substanzen ist von Martius (32), Freyer (33), Risel (34), Süpfle (1), v. Prowacek (5) und von Gastinel (35) bestätigt worden, so daß an ihrem Vorhandensein nicht zu zweifeln ist. Eine andere Frage jedoch ist es, ob ihr Auftreten so regelmäßig ist und ihre Menge so reichlich, daß man sie als ausschlaggebend für die Vaccineimmunität ansehen kann. Einige Beobachtungen haben ergeben, daß eine Hautimmunität schon vorhanden sein kann, ehe die antivirulenten Substanzen ihren Höhepunkt erreicht haben, andere, daß Immunität noch bestehen kann, wenn keine Antikörper mehr im Serum vorhanden sind. Beide Beobachtungen setzen die Bedeutung dieser Substanzen nicht herab. Besonders nicht die letztere, da neuerdings mit Sicherheit Immunität bei Versuchstieren erzielt werden konnte, ohne daß auch nur eine Spur von Immunkörpern im Serum nachweisbar war. Ausschlaggebend wird die Regelmäßigkeit ihres Auftretens bei den verschiedenen Einverleibungen des Vaccinevirus bei Mensch und Tier sein.

Verschiedenheiten in der Beurteilung der Befunde erklären sich ausreichend durch die Versuchsanordnung, die zumal in den ersten Versuchen ziemlich große Fehlerquellen enthielt. Die zuerst geübte Technik

war folgende: Einige Kubikzentimeter Serum wurden mit gleicher oder abgestufter Menge humanisierter oder animaler Lymphe vermischt und blieben ein- bis zweimal 24 Stunden im Eisschrank mit der Lymphe in Kontakt. Dann wurde die Mischung verimpft. Süpfle hat die Versuchsanordnung dadurch modifiziert und verbessert, daß er höchstens 2 ccm des zu prüfenden Serums mit 1 ccm verdünnter Lymphe mischte, und daß er abgestufte Serummengen in den Versuch brachte. Die Dauer der gegenseitigen Einwirkung mit 24 Stunden behielt er bei. In dieser Hinsicht trat dann eine Veränderung ein in den Versuchen von Henseval und Convent (36) und in denjenigen von Gastinel (35). Sie ließen Serum und Vaccine 2 Stunden im Brutschrank aufeinander einwirken. Diese Versuchsanordnung haben wir auch übernommen, vorübergehend die Zeit sogar auf 1 Stunde abgekürzt, sind aber neuerdings wieder zu 2 Stunden zurückgekehrt.

Von großer Bedeutung für die Beurteilung der Befunde ist die Art der Verimpfung. Um eine möglichst genaue quantitative Auswertung der geprüften Seren zu erzielen, haben Calmette und Guérin (21) eine Methode ausgearbeitet, die auch brauchbar sein soll, um ein Urteil über die Virulenz eines gegebenen Impfstoffes zu bekommen. Auf dem Rücken eines Kaninchens wird eine rasierte Fläche von 60 qcm markiert. Die zu verimpfende Vaccine wird in ein zur Kapillare ausgezogenes Glasröhrchen gebracht und mit dem scharfen Rande des Kapillarröhrchens durch Kritzelschnitte möglichst gleichmäßig auf die ganze Fläche verteilt. Nach 4 bis 5 Tagen wird die Zahl der aufgegangenen Pusteln festgestellt. Da gleiche Quanten von Vaccine verimpft werden, gibt die Pustelzahl einigermaßen einen Anhaltspunkt für die Menge des vorhandenen Virus. Wir haben uns davon überzeugt, daß diese Methode der Auswertung nicht genügend zuverlässig ist, da häufig auftretende flächenhafte Schorfbildungen die Beurteilung erschweren. Die Notwendigkeit einer solchen Auswertung bei der Verimpfung ist auch überflüssig, wenn der virulizide Versuch mit gut abgestuften Komponenten angesetzt wird. Wir hatten das Bestreben, im Versuch eine wenn möglich vollständige Abtötung des Virus zu bekommen, in den Kontrollen jedoch eine deutliche Pustelbildung und Hornhauttrübung. Dazu war es notwendig, die Lymphe mehr zu verdünnen, als es bisher geschehen war. Unerläßlich ist aber dann zu jedem Versuch eine Kontrolle der Lymphe mit normalem Serum, um die tatsächliche, ausreichende Virulenz der im Versuch befindlichen Virusmenge festzulegen. Nach zahlreichen tastenden Versuchen kamen wir schließlich dazu, die Lymphe $^1/_{200}$ zu verwenden. Neuerdings glauben wir, die Technik des viruliziden Versuchs noch etwas verbessert zu haben durch Ver-

wendung zentrifugierter, aber dann um $^1/_{50}$ verdünnter Lymphe. Durch das schnelle Zentrifugieren werden alle Gewebepartikelchen entfernt und es läßt sich dann in der Tat eine ganz ausgezeichnete homogene Mischung von Lymphe und Immunserum erzielen. Das manchmal störende Auftreten von ganz vereinzelten Pusteln scheint so vermeidbar zu sein. Wahrscheinlich wird es dadurch verursacht, daß virushaltige Gewebestückchen, die von dem Immunserum nicht genügend durchdrungen werden konnten, zur Verimpfung kamen. Die Serummenge haben wir auch wesentlich beschränkt. Wir verwenden jetzt 0·2 ccm der aktiven Serum- und 0·2 der Lympheverdünnung.

Von dem komplexen Bau der antivirulenten Substanzen, wie ihn Süpfle (1) vermutete, konnten wir uns nicht überzeugen. Der wirksame Bestandteil des Serums behielt seine Eigenschaften nach Erhitzung auf 56° augenscheinlich unvermindert bei. Durch Beigabe von normalem Meerschweinchenserum zum inaktivierten Serum konnte keine größere Wirkung erzielt werden, als sie das aktive Serum auch hatte. Wir ließen daher aus unseren späteren Versuchen das Komplement als unnötig weg.

Über die Immunisierung der Kaninchen durch intravenöse Injektion sind einige Worte zu berichten. Es hat sich die auffallende Tatsache herausgestellt, daß sehr viele Kaninchen mehrfache intravenöse Vaccineinjektionen nicht vertrugen. Von 23 Kaninchen, die im Abstand von je 1 Woche je 1 bis 2 ccm zentrifugierte frische Lapine bekamen, gingen uns 5 bei der 5. bis 7. Injektion ein. Hier kann allerdings Embolie durch kleine Gewebepartikel, die durch das Zentrifugieren nicht entfernt waren, die Ursache gewesen sein. Die Tiere starben schon einige Minuten nach der Injektion. 14 weitere Tiere starben in dem Intervall zwischen zwei Injektionen, 1 nach der 1. Injektion, 2 nach der 2., 7 nach der 3., 4 nach der 4. Injektion. Dabei hatten die Tiere vorher keine auffallenden Krankheitserscheinungen, es war auch keine Abmagerung zu erkennen. Der Obduktionsbefund blieb ergebnislos. Bakteriologische Untersuchung des Herzblutes ebenfalls. Es liegt der Verdacht nahe, daß das Vaccinevirus selber eine giftige Wirkung auf den Tierkörper ausübt, die sich nur bei länger dauernder Behandlung äußert. Aber eine Erklärung für diese Todesfälle haben wir noch nicht. Einige Tiere dagegen ertrugen 8 Injektionen glatt und lieferten brauchbare Immunsera. Die intravenöse Immunisierung geschah entweder durch Injektionen, die eine Woche voneinander entfernt waren, oder durch 15 Injektionen an aufeinanderfolgenden Tagen. Auch bei dieser Anordnung konnten gut wirksame Sera erzielt werden, Tierverluste traten dabei nicht ein. Allerdings haben wir nur wenige Tiere in dieser Weise vorbehandelt. Die in der Tab. II aufgeführte Versuche



beziehen sich auf Tiere, die entweder durch ausgedehnte Hautimpfung oder durch intravenöse Injektion immun geworden waren.

Die Durchsicht der Tabelle läßt deutlich erkennen, daß das Auftreten von antivirulenten Substanzen fast regelmäßig ist. Bei intravenöser Immunisierung scheinen wesentlich größere Mengen von Antikörpern gebildet zu werden als nach der Hautimpfung. Wir haben bei einigen Tieren Seren erzielt, die noch in der Verdünnung $^1/_{100}$ deutliche Wirkung auf das Vaccinevirus hatten. Einzelne dieser Prüfungen waren noch mit ziemlich konzentriertem Virus angestellt (Nr. 2 und 11 der Tabelle), trotzdem wurde völlige Abtötung des Virus erzielt. Es ist zu erwarten, daß wir mit unserer jetzigen Versuchsanordnung, die in der Tabelle noch nicht vertreten ist, noch weitergehende virulizide Wirkung beobachten können. Von den intravenös immunisierten Tieren lieferten uns die täglich gespritzten Kaninchen die besten Seren. Wir konnten bei diesen mit so geringen Mengen Serum noch Wirkungen auf das Vaccinevirus erzielen, wie sie bisher noch nicht bekannt sind. Daß bei der Immunisierung auch Mißerfolge vorkommen, beweisen Kaninchen 337 und 338, die beide nach langer intravenöser Vorbehandlung keine Spur von antivirulenten Substanzen im Serum hatten. Ob das als Antigen verwendete Virus nichts taugte, oder welche anderen Umstände als Ursache anzusprechen sind, läßt sich jetzt, da die Versuche fast 2 Jahre zurückliegen, nicht mehr feststellen.

Dem Vorgang von Casagrandi (37) folgend, haben wir versucht, Kaninchen mit durch Porzellankerzen filtrierter Lymphe zu immunisieren. Die Versuche sind nicht im einzelnen aufgeführt, da sie alle negativ ausfielen. Diese Tatsache hat nichts Auffallendes. In meiner früheren Mitteilung habe ich schon betont, daß die Filtrabilität des Vaccinevirus nicht ganz wörtlich aufzufassen ist. Sie gelingt keineswegs regelmäßig, und wenn sie gelingt, dann sind nur minimale Mengen von Virus im Filtrat nachzuweisen. Wahrscheinlich sind die Mengen so gering, daß sie schon aus diesem Grunde keine antigenen Eigenschaften äußern können. Casagrandis Erfahrung konnte also bisher von uns nicht bestätigt werden. Dagegen ist hier schon eine Beobachtung erwähnenswert, die eigentlich in das Kapitel vom Kreisen des Virus im Tierkörper gehört. Sie betrifft Kaninchen 341. Dieses Tier wurde jede Woche mit zermahlenen Lymphdrüsen von Vaccinekaninchen intravenös vorbehandelt. Die Herausnahme der Drüsen erfolgte immer am 4. Tage nach der sehr virulenten Hautimpfung. Die geschwollenen Kniefaltendrüsen wurden mit Kochsalzlösung zerrieben, und dann durch kurzes, aber energisches Zentrifugieren die Gewebepartikel entfernt. Die überstehende Flüssigkeit wurde zur In-



Tabelle II.

Nachweis von viruliziden Antikörpern bei Kaninchen.

Lfde. Nr.	Tier Nr.	Art der Immunis.	Versuchsanordnung: Immunn-serum	Versuchsanordnung: + Vaccine	Bindungs-dauer	Ergebnis der Verimpfung: Hornhaut	Ergebnis der Verimpfung: Haut	Termin der Immunserum-entnahme	Kontroll-impfung mit Normalserum: Horn-haut	Kontroll-impfung mit Normalserum: Haut
1	526a	intravenös	0·5 ccm $^1/_{10}$	0·5 Lapine $^1/_{10}$	2 Std. 37°	+ (kleines Ulcus Gu.-K. +)	—	nach der 5. Injektion	+ + +	+ + +
2	526a	„	0·5 „ $^1/_{100}$	„	„	—	—	„ „ 5. „	+ + +	+ + +
3	528a	„	0·5 „ $^1/_1$	„	„	—	+ (einzelne Pusteln)	10 Tage n. d. 4. Injekt.	+ + +	+ + +
4	528a	„	0·5 „ $^1/_1$	0·5 Kalbslymphe $^1/_{20}$	„	—	—	10 „ „ „ 4. „	+ + +	+ + +
5	121	Hautimpfung	1·0 „ $^1/_1$	1·0 „ $^1/_{50}$	1 Std. 37°	—	—	4 Mon. n. d. Impfung	+ +	+ +
6	121	„	1·0 „ $^1/_{10}$	„	„	+	+	4 „ „ „ „	+ +	+ +
7	285	„	0·5 „ $^1/_{10}$	0·5 „ $^1/_{100}$	„	+ +	+ +	$2^1/_2$ „ „ „ „	+ +	+ +
8	285	„	1·0 „ $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	—	—	4 „ „ „ „	+ +	+ +
9	285	„	1·0 „ $^1/_{100}$	„	„	—	—	4 „ „ „ „	+ +	+ +
10	295	intravenös	0·5 „ $^1/_{10}$	0·5 Lapine $^1/_{10}$	„	—	—	nach der 5. Injektion	+ + +	+ + +
11	295	„	0·5 „ $^1/_{100}$	„	„	—	—	„ „ 5. „	+ + +	+ + +
12	295	„	1·0 „ $^1/_{10}$ inaktiv	1·0 Kalbslymphe $^1/_{200}$	„	—	—	„ „ 5. „	+ +	+ +
13	295	„	1·0 ccm $^1/_{10}$ inaktiv + 1·0 ccm komplement	„	„	—	—	„ „ 5. „	+ +	+ +

14	317	Hautimpfung	1·0 ccm $^1/_{10}$	1·0 Kalbslymphe $^1/_{200}$	1 Stde. 37°	—	+ (3 Pusteln)	4 Mon. n. d. Impfung	+ +	+ +
15	320	„	1·0 „ $^1/_1$ aktiv	1·0 „ $^1/_{20}$	„	—	—	11 Tage „ „ „	+ +	+ +
16	320	„	1·0 ccm $^1/_1$ inaktiv	1·0 „ $^1/_{20}$	„	—	—	11 „ „ „ „	+ +	+ +
17	320	„	1·0 ccm $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	—	+ 2 Pusteln	4 Mon. n. d. Impfung	+ +	+ +
18	337	intravenös	0·5 ccm $^1/_{10}$	0·5 „ $^1/_{100}$	„	+ +	+ +	nach der 7. Injektion	+ +	+ +
19	338	„	0·5 „ $^1/_{10}$	0·5 „ $^1/_{100}$	„	+ +	+ +	„ „ 6. „	+ +	+ +
20	341	intravenös mit Drüsen-material	0·5 „ $^1/_1$ aktiv	0·5 Lapine $^1/_{200}$	„	+ (kleines Ulcus)	—	„ „ 7. „	+ +	+ +
21	341	intravenös mit Drüsen-material	0·5 ccm $^1/_1$ inaktiv	„	„	+ (kleines Ulcus)	—?	„ „ 7. „	+ +	+ +
22	394	täglich intravenös	1·0 ccm $^1/_1$	1·0 Kalbslymphe $^1/_{50}$	„	—	+ (einzelne Pusteln)	„ „ 15. „	+ +	+ +
23	394	täglich intravenös	1·0 „ $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{50}$	„	—	+ (einzelne Pusteln)	„ „ 15. „	+ +	+ +
24	394	täglich intravenös	1·0 „ $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	—	+ 3 schwache Pusteln	„ „ 15. „	+ +	+ +
25	394	täglich intravenös	1·0 „ $^1/_{100}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	—	—	„ „ 15. „	+ +	+ +
26	395	täglich intravenös	1·0 „ $^1/_1$	1·0 „ $^1/_{50}$	„	—	—	„ „ 15. „	+ +	+ +



Tabelle II (Fortsetzung).

Lfde. Nr.	Tier Nr.	Art der Immunis.	Versuchsanordnung: Immunserum	Versuchsanordnung: + Vaccine	Bindungsdauer	Ergebnis der Verimpfung: Hornhaut	Ergebnis der Verimpfung: Haut	Termin der Immunserumentnahme	Kontrollimpfung mit Normalserum: Hornhaut	Kontrollimpfung mit Normalserum: Haut
27	395	täglich intravenös	1·0 ccm $^1/_{10}$	1·0 Kalbslymphe $^1/_{50}$	1 Std. 37°	+	+	nach der 15. Injektion	+ +	+ +
28	395	täglich intravenös	1·0 „ $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	—	+ (ganz vereinzelte Pusteln)	„ „ 15. „	+ +	+ +
29	395	täglich intravenös	1·0 „ $^1/_{100}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	—	+ (3 Pusteln)	„ „ 15. „	+ +	+ +
30	396	intravenös	1·0 „ $^1/_{10}$ aktiv	1·0 „ $^1/_{50}$	„	—	+ ?	„ „ 6. „	+ + +	+ + +
31	396	„	1·0 ccm $^1/_{10}$ inaktiv	1·0 „ $^1/_{50}$	„	—	+ ?	„ „ 6. „	+ + +	+ + +
32	396	„	1·0 ccm $^1/_{100}$ aktiv	1·0 „ $^1/_{00}$	„	+	+ +	„ „ 6. „	+ + +	+ + +
33	396	„	1·0 ccm $^1/_{100}$ inaktiv	1·0 „ $^1/_{50}$	„	+	+ +	„ „ 6. „	+ + +	+ + +
34	459	Hautimpfung	1·0 ccm $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	+	+ (einzelne Pusteln)	4 Wochen nach der Impfung	+ + +	+ + +
35	459	„	1·0 „ $^1/_{100}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	+ +	+ +	4 Wochen nach der Impfung	+ + +	+ + +
36	461	„	1·0 „ $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	+ +	+	4 Wochen nach der Impfung	+ + +	+ + +
37	464	„	1·0 „ $^1/_{10}$	1·0 „ $^1/_{200}$	„	—	+ (einzelne Pusteln)	4 Wochen nach der Impfung	+ + +	+ + +
38	465	„	1·0 „ [illegible]	1·0 [illegible]		+	+	4 Wochen nach der	[illegible]	[illegible]

jektion benutzt. Nach der 7. Injektion wurde das Tier mit virulentem Material auf die Haut geimpft, erwies sich aber als immun. Eine Prüfung des Serums ergab die Anwesenheit von antivirulenten Substanzen. Dieses Tier erwies sich als einziges einer Reihe als immun nach der Behandlung mit Drüsenmasse. Da es bisher auch das einzige blieb, wollen wir keine weitgehenden Folgerungen aus dem Befunde ziehen. Immerhin müssen wir annehmen, daß in den regionären Lymphdrüsen bei vaccinierten Tieren noch 4 Tage nach der Hautimpfung Vaccinevirus mit antigenen Eigenschaften vorhanden sein kann. Bei dieser Annahme dürfen wir bleiben, ehe nicht bei Kaninchen eine natürliche Immunität gegen Vaccine und im Serum antivirulente Substanzen bei normalen Tieren nachgewiesen werden.

Von den durch Hautimpfung immun gewordenen Tieren sei auf Kaninchen 285 verwiesen. Die Prüfung des Serums dieses Tieres war insofern lehrreich, als der erste Versuch mit $^1/_{100}$-Lymphe keine Spur von virulizider Kraft erkennen ließ. Als aber dann später die Lymphe noch weiter verdünnt verwendet wurde, stellte sich heraus, daß 1 ccm $^1/_{100}$-Serum noch deutlich virulizid wirkte. Ähnlich, aber nicht ganz so deutlich, verlief die Prüfung des Serums von Kaninchen 395. Jedenfalls sieht man hieran, wie wichtig es ist, für den viruliziden Versuch ein gut abgestuftes Virus zu verwenden. Leider lassen sich bisher noch keine genauen Vorschriften geben über eine Vaccinemenge, die immer in gleicher Dosis verwendet werden könnte, da eine Normallymphe noch nicht existiert und die übliche Glyzerinlymphe ein labiles Produkt ist, das seine Virulenz allmählich verliert. Die stark verdünnte Vaccine, die wir für unsere Versuche verwendeten, weist uns augenscheinlich den Weg zu einem quantitativen Arbeiten mit den Vaccineantikörpern, ebenso wie es sonst in der Immunitätsforschung auch üblich ist. Sie verpflichtet den Untersucher allerdings zur selbstverständlichen Kontrolle des Virus bei jedem Versuch.

Wir sind uns bewußt, mit dem Mitgeteilten die Frage nach der Art der antivirulenten Substanzen keineswegs gelöst zu haben. Unsere bisherigen Versuche sind als Bestätigung des bisher schon Bekannten aufzufassen, sie dienten vorwiegend der Feststellung einer brauchbaren Technik. Neue Versuche, die jetzt im Gange sind, beschäftigen sich mit dem Nachweis der antivirulenten Substanzen beim normalen, vaccinierten und von der Pockenkrankheit genesenen Menschen. Die bisherigen Ergebnisse lassen es aussichtsreich erscheinen, mit dem Nachweis der antivirulenten Substanzen zu einer retrospektiven Differentialdiagnose zwischen Pocken und Varizellen zu kommen, die für praktische Zwecke gewissen Wert haben könnte.

Eines aber glauben wir jetzt schon aus unseren Erfahrungen erkennen zu können: Daß die antivirulenten Substanzen bei Vaccine und Variola dieselbe Bedeutung für das Vorhandensein der Immunität haben, wie die bei anderen Infektionskrankheiten bekannten Antikörper auch. Die Erfahrung hat ja gelehrt, daß die Bedeutung der Antikörper keineswegs davon abhängig ist, daß sie während der ganzen Dauer der Immunität, sondern vielmehr davon, daß sie regelmäßig und mit einer genügend genauen Methodik nachweisbar sind. Dies aber trifft nach den neueren Erfahrungen ausländischer Untersucher und auch nach unseren zweifellos für die antivirulenten Substanzen des Vaccineserums zu.

Schlußsätze.

1. Spontanes Auftreten von Vaccinepusteln bei Kaninchen wurde nie beobachtet, deshalb können auch die ganz vereinzelt auftretenden Pusteln experimentell verwertet werden.

2. Bei den mit virulentem Material auf breiter Hautfläche geimpften Kaninchen tritt regelmäßig eine Schwellung der Kniefaltendrüsen und fast immer eine Milzschwellung auf.

3. Versuche, das Vaccinevirus in den üblichen künstlichen Nährböden zur Vermehrung zu bringen, schlugen alle fehl.

4. Infizierte Hornhäute, die nach der Harrison-Carrelschen Methode in Plasma kultiviert wurden, konservierten das Virus überraschend gut. In dem in Plasma neugebildeten Gewebe traten Zelleinschlüsse auf, die von Vaccinekörperchen nicht zu unterscheiden waren.

5. Bakteriologische Untersuchungen einer erheblichen Zahl von Glyzerinlymphen führten niemals zum Nachweis pathogener Bakterien. Die Keimzahl geht bei der Glyzerinkonservierung so weit zurück, daß bei der Kinderimpfung nur ganz vereinzelte Bakterien in den Impfschnitt gelangen können.

6. Eine prinzipielle Sonderstellung der Kaninchenhornhaut bezüglich der Vaccineimmunität besteht nicht. Die Hornhaut nimmt an der allgemeinen Immunität in abgeschwächtem Maße teil, gleichviel, ob das Kaninchen durch Hautimpfung oder durch intravenöse Injektion immunisiert war. Starke Infektion der Hornhaut kann zur Immunisierung des ganzen Organismus führen.

7. Die Immunität der Hornhaut nach kutaner oder intravenöser Injektion tritt erheblich später auf als die Hautimmunität.



8. Die Vaccineimmunität des Kaninchens ist keine rein histogene Immunität im v. Prowazekschen Sinne. Als Träger der Immunstoffe ist die Blutflüssigkeit anzusehen.

9. Die schon früher beschriebenen antivirulenten Substanzen sind spezifische Reaktionsprodukte auf die Vaccineinfektion. Sie treten so regelmäßig und reichlich auf und sind nach der Infektion so lange haltbar, daß sie als Ausdruck einer erworbenen aktiven Immunität angesprochen werden müssen.



Literaturverzeichnis.

1. Süpfle, *Archiv für Hygiene.* Bd. LXVIII.

2. Hückel, *Die Vaccinekörperchen.* 1898.

3. v. Wasielewski, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig.-Bd. XXI.

4. Paschen, *Handbuch der Technik und Methode der Immunitätsforschung.* Kraus-Levaditi. I. Erg.-Bd. 1911.

5. v. Prowazek, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. XXII. Heft 3. Bd. XXIII.

6. Volpino, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig.-Bd. IL. Bd. LI.

7. Novotny und Schick, *Zeitschr. f. Imm.-Forschung.* Orig.-Bd. V. H. 6.

8. Gins, *Berl. klin. Wochenschr.* 1914. Nr. 9.

9. Noguchi, — — —

10. Fornet, *Berl. klin. Wochenschr.* 1913. Nr. 40.

11. Steinhardt, Israel und Lambert, *The journal of infect. diseases.* 1913. Vol. XIII. p. 294.

12. Dieselben, *ebenda.* Vol. XIV. p. 87.

13. Geissler, *Veröffentl. a. d. Gebiet der Medizinalverwaltung.* Bd. III. S. 467.

14. Seiffert und Hüne, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig.-Bd. LXXI. 1913.

15. Lentz, Bericht über die Sitzung der Berl. mikrobiolog. Gesellschaft. *Berl. klin. Wochenschr.* 1914. Nr. 8.

16. Kraus und Volk, *Wien. klin. Wochenschr.* 1906.

17. v. Prowazek, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig.-Bd. LXXII. 1914.

18. Süpfle und Eisner, *ebenda.* Orig.-Bd. LX.

19. Grütter, *Archiv für Augenheilkunde.* 1911.

20. Bélin, *Revue internationale de la vaccine.* T. I. 1910.

21. Calmette und Guérin, *Ann. de l'Institut Pasteur.* T. XV. 1901.

22. Tomarkin und Carrière, *Handbuch der pathog. Mikroorg.* Kolle und Wassermann. 2. Aufl. Bd. VIII.

23. Leber, *Kl. Monatsschr. f. Augenheilkunde.* 1871.

24. Gruber, *Archiv f. Ophthalm.* Bd. XL. 1894.

25. Grifford, *Archiv f. Augenheilkunde.* 1893.

26. v. Recklinghausen, *Anat. Anzeiger.* 1888. (Referat.)

27. Loeffler, *Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1881.

28. Miyashita, *Zeitschr. f. Imm.-Forschung.* Orig.-Bd. IX. S. 541.

29. Ehrlich, *Deutsche med. Wochenschr.* 1891. Nr. 32.

30. Camus, *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale.* 1909. T. XI. p. 629.

31. Béclère, Ménard und Chambon, *Ann. de l'Institut Pasteur.* 1896.

32. Martius, *Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. XVII.

33. Freyer, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig.-Bd. XXXVI.

34. Risel, *Hyg. Rundschau.* 1905.

35. Gastinel, Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. *Thèse de Paris.* 1913.

36. Henseval und Convent, *Revue internat. de la vaccine.* 1912.

37. Casagrandi, *Annali d'igiene sperim.* Vol. XIX. Fasc. III.

38. v. Prowazek und Miyaji, *Centralblatt f. Bakteriologie.* Orig.-Bd. LXXV. 1915.



[Aus dem Kgl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch".]

Über den Nachweis des in die Blutbahn eingespritzten Vaccinevirus in inneren Organen bei Kaninchen.

Von

Dr. med. **H. A. Gins** und Dr. med. vet. **R. Weber**.

Die Frage, ob das Vaccinevirus nach kutaner Impfung sich längere Zeit in der Zirkulation aufhält und in inneren Organen nachweisbar ist, stand schon verschiedentlich zur Diskussion. Trotzdem zahlreiche Versuche an Kälbern und Kaninchen angestellt wurden, konnte bisher noch keine Übereinstimmung in dieser Sache erzielt werden. Die Stütze für die Annahme eines längeren Vorhandenseins von Vaccinevirus in inneren Organen nach Hautimpfung sind noch immer die Versuche von Freyer und Vanselow (1). Sie seien daher kurz erwähnt. Die Verimpfung von inneren Organen geimpfter Kälber auf normale Kälber war meistens erfolgreich, wie folgende Übersicht ergibt:

1.	Drüsensaft	5	Pocken
2.	Milz-Lebersaft	27	„
3.	Milzsaft	80	„
4.	Drüsensaft	13	„
5.	Milz-Drüsensaft zentrifugiert	6 + 50	„
6.	Milz-Drüsensaft, durch Cambric gequetscht	5 + 12	„
7.	Knochenmark	8	„
8.	Knochenmark	1	„

Dies die Ergebnisse der Stettiner Versuche. In Cöln gelang ebenfalls die Verimpfung von Milz- und Inguinaldrüsenbrei.

Das Vaccinevirus soll 3 bis 4 Wochen nach erfolgter Impfung in inneren Organen nachweisbar bleiben. Diese Annahme ist mit dem Auftreten der

antivirulenten Substanzen im Blut jenseits des 10. Tages nicht in Einklang zu bringen.

Die Verimpfung von Kälberorganen geimpfter Tiere auf Kälber ist von Paschen (2) in einer größeren Versuchsreihe nachgeprüft worden, aber sie hatte niemals einen Erfolg. Er hatte die Organe am 5. und 6. Tage nach der Impfung entnommen. Leider ist bei der Mitteilung der Freyer- und Vanselowschen Versuche keine nähere Angabe über den Tag der Organentnahme gemacht, und nichts über die makroskopischen Veränderungen an ihnen gesagt.

Dieselbe Versuchsanordnung, die Freyer und Vanselow bei Verimpfung der Kälberorgane verwendeten, wurde dann später von v. Provazek und Halberstädter (3), Jürgens (4), Hauser (5), Mühlens und Hartmann (6) und Süpfle (7) benutzt, um die Verhältnisse beim Kaninchen klarzulegen. Sämtliche Organverimpfungen blieben negativ.

Die meisten Organverimpfungen von hautgeimpften Kaninchen blieben auch bei uns völlig ergebnislos. Trotzdem können wir uns nicht auf den streng ablehnenden Standpunkt der vorigen Autoren stellen, daß beim vaccinierten Kaninchen das Virus sich nicht in inneren Organen findet. Wir verfügen über einen Versuch, bei dem die Milz eines hautgeimpften Kaninchens Virus enthielt. In diesem Fall traten nach der Verimpfung der Milz am 4. Tag nach der Impfung 3 Hautpusteln auf, die Hornhaut blieb unverändert. Bei diesem positiven Fall waren Milzstückchen 2 Tage in Kaninchenplasma bei 31° gehalten worden. Ob in diesem Medium eine Anreicherung des Virus stattgefunden hat, läßt sich noch nicht erweisen. Weitere Untersuchungen über diese Frage sind im Gang.

Jedenfalls ergibt sich aus allen bisherigen Versuchen, daß beim hautgeimpften Kalb und Kaninchen der Nachweis des Virus in inneren Organen vom Zufall abhängig ist. Meistens gelingt der Nachweis nicht.

v. Provazek und Yamamoto (8) konnten bei Kaninchen intravenös injiziertes Vaccinevirus nur ganz kurze Zeit nach der Injektion nachweisen. Nach einer Stunde verschwand es aus dem Blute, nach zwei Stunden aus Knochenmark, Leber und Milz, nach 4 Stunden aus der Peritonealhöhle. Bei intraperitonealer Injektion wird das Virus nach v. Provazek bereits nach 2 Stunden von Leukozyten aufgenommen, aber in diesen nicht sogleich vernichtet.

Diese Versuche sind so eindeutig ausgefallen, daß kaum ein weiterer Beitrag zu dieser Frage notwendig erscheint. Und doch sahen wir uns veranlaßt, eine experimentelle Prüfung der Verhältnisse zu versuchen, nachdem wir durch verschiedene Beobachtungen dazu gedrängt wurden,



anzunehmen, daß das Vaccinevirus irgendwelche Beziehungen zu den inneren Organen beim Kaninchen hat. In dem Bericht über die bisherigen Vaccineversuche wurde unsere wesentlichste Stütze für diese Auffasssung schon hervorgehoben. Wir finden nämlich bei allen mit virulentem Material auf die Haut geimpften Kaninchen nach 4 Tagen, also zu der Zeit, wo das Vaccinevirus seine stärkste Vermehrung erfährt, eine Anschwellung der regionären Lymphdrüsen und der Milz.

Ehe wir auf unsere Versuchsergebnisse näher eingehen, müssen wir uns mit der herrschenden Auffassung über das Schicksal des Vaccinevirus im Tierkörper auseinandersetzen. Diese geht zurück auf die Versuchsanordnung von Calmette und Guérin (9).

Sie sei daher mit einigen Worten geschildert: Wird einem Kaninchen Vaccinevirus intravenös injiziert, und innerhalb 24 Stunden nach der Injektion die Hautdecke durch Rasieren oder Ausrupfen der Haare eröffnet, dann kommt es an dieser Stelle zur Entwicklung von Vaccinepusteln. Eine Hautverletzung später als 24 Stunden bleibt ergebnislos. Aus diesem Versuch, dessen Gelingen von verschiedenen Untersuchern bestätigt wurde, schloß man nicht ohne Grund, daß das Vaccinevirus nicht länger als 24 Stunden im Organismus kreist. Aber es wurden noch viel weitergehende Schlüsse auf den Ausfall des Calmette-Guérinschen Versuches aufgebaut. Tomarkin und Carrière (10) fassen die bisher fast allgemein gültige Anschauung in den Satz: „Man ersieht daraus, daß das Virus auch bei direkter Einführung in den Kreislauf sehr bald aus dem Blut und den inneren Organen verschwindet, um sich im Hautorgan anzusiedeln und dort verhältnismäßig längere Zeit weiter zu leben und unter geeigneten Bedingungen, wie z. B. bei Eröffnung der Hautdecke, seine spezifische Tätigkeit zu entfalten." Diese Affinität zur Hautdecke wurde auch als Ausgangspunkt gewonnen für die weitverbreitete Ansicht, daß die Vaccineimmunität ausschließlich in der Haut entsteht, ja es war sogar die Meinung geäußert woren, daß durch die Vaccineinfektion einer Hautstelle die Immunität der gesamten Hautoberfläche durch den Lymphstrom zustande kommt, also daß eine rein histogene Immunität vorliegt. Wir haben bereits mitgeteilt, was uns veranlaßt, nicht an die „dermatogene" Immunität zu glauben. Nun soll an der Hand unserer Versuchsergebnisse untersucht werden, wie weit der Calmette-Guérinsche Versuch geeignet ist, die bisherige Annahme über das Kreisen des Virus im Tierkörper zu stützen.

Die meisten Zusammenfassungen besprechen diesen Versuch, ohne darüber Aufschluß zu geben, ob überhaupt und wie oft negative Ausfälle beobachtet werden. Denn es ist doch zweifellos von einiger Bedeutung, ob dieser Versuch regelmäßig positiv ausfällt oder ob Mißerfolge in größerer



Zahl vorkommen, ob die Pustelbildung reichlich ist, oder ob nur einzelne Pusteln entstehen. Über die Frage gibt die Mitteilung Calmettes und Guérins keinen Aufschluß. v. Provazek (11) dagegen hat gelegentlich Mißerfolge eintreten sehen, und ebenso ist es uns gegangen.

Tabelle I.

Lfd. Nr.	Injizierte Menge in ccm Lymphe 1/20	Resultat	Bemerkungen
1	5	Nichts	—
2	10	Nichts	—
3	10	Nichts	—
4	15	Nach 4 Tagen einzelne Pusteln	Durch Verimpfung als Vaccine sichergestellt
5	15	Nach 5 Tagen deutliche Pusteln	—
6	15	Nach 5 Tagen mehrere Pusteln	Durch Verimpfung als Vaccine sichergestellt
7	15	Nach 4 Tagen 1 Pustel	—
8	15	Nichts	—
9	15	Nach 5 Tagen mehrere deutliche Pusteln	—
10	20	Nichts	—
11	20	Nichts	—
12	20	Nach 4 Tagen 1 Pustel	—
13	20	Nach 3 Tagen einzelne zweifelhafte Pusteln	—
14	20	Nichts	—
15	20	Nach 6 Tagen 1 fragliche Pustel	—
16	20	Nichts	—
17	35	Nichts	—
18	50	Nach 5 Tagen 3 kleine Pusteln	—
19	15	Nichts	Vor der Injektion die Milz exstirpiert
20	15	Nach 4 Tagen 2 schwache Pusteln	Vor der Injektion die Milz exstirpiert
21	30	Nichts	3 Stunden nach der Injektion die Milz exstirpiert
22	30	Nichts	4 Stunden nach der Injektion die Milz exstirpiert
23	30	Nach 3 Tagen 1 Pustel	5 Stunden nach der Injektion die Milz exstirpiert

Die Tabelle I gibt Aufschluß über unsere Resultate bei mehr als 20 Versuchen, die nach der üblichen Methode aber mit ganz verschiedenen Mengen des injizierten Virus angestellt waren. Zur Injektion verwendeten wir regelmäßig gut wirksame Lymphe aus der Berliner kgl. Impfanstalt. Die Lymphe wurde 1:20 mit steriler Kochsalzlösung verdünnt, um die Glyzerinkonzentration auf ein unschädliches Maß zu vermindern und dann einige Minuten mit 3000 Umdrehungen zentrifugiert, um die Gewebereste zu sedimentieren. Die überstehende Flüssigkeit war schwach trüb und konnte ohne Gefahr der Embolie auch in größeren Mengen eingespritzt werden. Die Virulenz war so, daß die Verimpfung immer noch eine konfluierende Pusteleruption beim Kaninchen gab.

Die Enthaarung und Verletzung der Haut wurde 1 bis 5 Stunden nach der Injektion gemacht.

Es ist aus der Tabelle leicht zu ersehen, daß wir den Calmette-Guérinschen Versuch keineswegs regelmäßig positiv ausfallend bekamen. Von unseren 23 Versuchen sind 12 glatt negativ ausgefallen, 3 weitere Versuche lieferten ein zweifelhaftes Ergebnis (Nr. 13, 15, 20), die übrigen können als positiv bezeichnet werden. Die positiven Versuche müssen kurz erwähnt werden, denn nur einer von ihnen (5) lieferte deutliche Vaccinepusteln in etwas größerer Zahl, bei allen anderen traten nur ganz vereinzelte, wenn nicht nur eine einzige Pustel auf. Nach der Injektion von 5 ccm Lymphe $^1/_{20}$ wurden keine Hautpusteln beobachtet, ebenso nicht nach Injektion von 10 ccm. Bei Verwendung von 15 ccm, einer Menge, die bei 8 Tieren injiziert wurde, sahen wir 5 positive Versuche, bei 20 ccm unter 7 Versuchen 2 positive, einen zweifelhaften Ausfall, bei 30 ccm unter 3 Versuchen einen positiven, bei 35 ccm einen negativen. Der einzige Versuch mit 50 ccm verlief positiv, nach 5 Tagen traten 3 kleine Pusteln auf.

Bei einer kleinen Zahl von Tieren wurde vor der Injektion oder wenige Stunden nachher die Milz exstirpiert. Irgendein erkennbarer Einfluß auf den Ausfall des Versuches wurde durch diese Operation nicht bewirkt. Auch bei diesen Tieren blieb der Erfolg unregelmäßig, und die Ausbeute an Hautpusteln war recht gering. Bei einem Tier kamen nach 4 Tagen 2 schwache Pusteln, bei dem anderen Tier nach 3 Tagen nur eine Pustel. Da es immer etwas unangenehm ist, auf ganz vereinzelte Pusteln hin die Vaccinediagnose zu stellen, haben wir bei 2 Tieren die Pusteln weiterverimpft und die Vaccine auch durch den Nachweis der Vaccinekörperchen sichergestellt.

Das Ergebnis unserer Versuche liefert wohl kaum eine Stütze für die Anschauung, daß das Vaccinevirus schnell im Hautorgan vermöge seiner



besonderen Affinität zu diesem Gewebe sich ansiedelt. Wenn das tatsächlich der Fall wäre, dann müßten wir ganz andere Hauterscheinungen gesehen haben. Die Mengen, die wir absichtlich bis auf 50 ccm $^1/_{20}$ Lymphe gesteigert hatten, stehen in gar keinem Verhältnis zu der minimalen Pustelbildung. Es kann gar keine Rede davon sein, daß das intravenös injizierte Vaccinevirus in der Haut abgelagert wird und dort günstige Bedingungen für längeres Weiterleben findet. Viel mehr Wahrscheinlichkeit ist dafür vorhanden, daß das in die Blutbahn injizierte Vaccinevirus im Kaninchenkörper sehr schnell abgetötet wird. Die minimalen Reste von Vaccinevirus, die wir nach ausgedehnter Eröffnung der Hautdecke in Gestalt von einzelnen Pusteln noch nachweisen können, verdanken ihr Überleben nicht so sehr ihrer Affinität zu dem Hautorgan, als vielmehr dem Zufall, der sie gleich in die Hautgefäße spülte, wo die Gefahr der Vernichtung nicht so groß ist. Denn, wenn nicht eine sehr rasche Abtötung im Tierkörper vonstatten ginge, dann müßte bei einer derartigen Überschwemmung mit Virus, wie sie in unseren Versuchen vorlag, erheblich mehr Virus auch in der Haut nachweisbar gewesen sein. Wo das Virus vernichtet wird, wissen wir vorläufig noch nicht sicher. Es scheint aber in der Blutbahn die Vernichtung mindestens zu beginnen. Die anschließend zu schildernden Versuche sprechen ebenso wie die von v. Provazek und Yamamoto entschieden dafür.

Ebenso können wir noch keine ganz klare Vorstellung davon haben, wie die Zerstörung des Vaccinevirus vor sich geht. Möglicherweise ist es die Bluttemperatur, die das Virus schädigt und so Hand in Hand mit den normalen Abwehrkräften an seiner Vernichtung tätig ist. Eine solche rein physikalische Auffassung würde wohl das Verschwinden des Virus im Blutstrom erklären und auch das Überleben weniger Reste von Virus, die das Glück hatten, rasch in die Hautgefäße transportiert worden zu sein. Denn in der Haut ist die Temperatur bekanntlich um mehrere Grade kühler als in den inneren Organen. Aber das von uns beobachtete rasche Verschwinden so reichlicher Virusmengen in so kurzer Zeit kann kaum durch die Temperatur allein erklärt werden. Wir wissen zwar, daß bei 37° das Vaccinevirus nach einigen Tagen schon abgetötet zu sein pflegt — das Verschwinden aus dem Blutstrom innerhalb 2 Stunden muß jedoch noch andere Ursachen haben. Virulizide Antikörper werden beim normalen Kaninchen nicht gefunden, sie können also nicht verantwortlich gemacht werden. Die Tätigkeit der Leukozyten des strömenden Blutes bezüglich des Vaccinevirus ist noch unbekannt.

So werden wir zu der Vermutung geführt, daß gewisse innere Organe das Virus aus dem Blutstrom herausfischen, es aufspeichern und allmählich abtöten.



Derartige Überlegungen waren es, die sich aus dem Ausfall unserer Calmette-Guérin-Versuche ergaben und die uns veranlaßten, die Frage nach dem Schicksal des intravenös eingebrachten Vaccinevirus noch einmal experimentell anzufassen

Wir gingen bei unseren Versuchen so vor, daß eine gewisse Menge $^1/_{20}$ verdünnter Lymphe zentrifugiert, und die überstehende Flüssigkeit dem Kaninchen in die eine Ohrvene injiziert wurde. Nach verschieden langer Zeit wurde das Tier entblutet, und dann die inneren Organe zur Verimpfung entnommen. Um das Virus aus dem Blut nachzuweisen, gingen wir in verschiedener Weise vor. Es wurde das frisch entnommene Blut direkt auf möglichst große Kontaktflächen verimpft, oder aber es wurden Serum und Blutzellen getrennt verimpft. Um geringe Mengen von Virus aus dem Blut noch nachweisen zu können, fingen wir die Gesamtblutmenge des Tieres in destilliertem Wasser auf. Nach der Auflösung der Blutkörperchen wurde Kaolin in geringer Menge zugesetzt und nach gründlichem Schütteln abzentrifugiert. Da das Vaccinevirus sehr leicht an Kaolin zu adsorbieren ist, wie einer von uns (Gins [12]) seinerzeit mitgeteilt hat, war Aussicht vorhanden, auf diese Weise, die uns früher bei Filtrierversuchen manchmal gute Dienste leistete, kleine Mengen von Virus noch nachzuweisen.

Nach der Entblutung wurden die Organe entnommen und direkt verimpft. Als nach den ersten Versuchen sich schon ein Überblick gewinnen ließ, wurde manchmal einige Stunden nach der Injektion die Milz exstirpiert, und das Tier für andere Zwecke aufgehoben. Die geplante genauere Beobachtung der entmilzten Tiere wurde seinerzeit unmöglich gemacht.

Für alle Versuche, bei denen es sich um die Erforschung des weiteren Schicksals des intravenös injizierten Vaccinevirus handelte, hielten wir den Grundsatz fest, größere Mengen von Virus, als sie bisher angewendet worden waren, zu injizieren. So steigerten wir die Mengen in unseren einzelnen Versuchen bis auf 50 ccm $^1/_{20}$ Lymphe. Selbst diese großen Mengen wurden glatt vertragen, auch der Glyzeringehalt, der immerhin noch 2 bis 3 Prozent betrug, hatte augenscheinlich nichts zu bedeuten. Die entmilzten Tiere, die teilweise auch schon recht erhebliche Mengen bekommen hatten, boten keinerlei Krankheitserscheinungen dar und blieben gesund, solange wir sie noch beobachten konnten.

Die Tabelle II gibt einen Überblick über 27 Versuche, die wir mit intravenös injiziertem Virus machten. Bei keinem unserer sämtlichen Versuche gelang der sichere Nachweis des Virus im strömenden Blut. Ein einziges Mal nach Injektion von 50 ccm $^1/_{20}$ Lymphe traten nach Verimpfung des Blutes einige fragliche Pusteln auf, die aber nicht sicher als



Tabelle II.
Nachweis von intravenös injiziertem Vaccinevirus.

Lfde. Nr.	Injizierte Menge in ccm $^{1}/_{20}$	Organverimpfung nach Std.	Ergebnis der Verimpfung von				Bemerkungen
			Blut	Milz	Knochenmark	Leber	
1	5	$1^{3}/_{4}$	—	—	—		
2	5	2		+ 2 Pusteln			
3	10	sofort †	—	—	—		
4	10	$1^{1}/_{4}$	—	+ einzelne Pusteln	—		
5	10	$1^{1}/_{4}$	—	+ einzelne Pusteln	—		
6	10	3	—	+ einzelne Pusteln	—		
7	10	2		—			
8	15	$1^{1}/_{2}$	—	+ +	—		
9	15	24	—	—	—		
10	20	5		+ +		—	
11	20	$3^{1}/_{2}$		—			
12	20	2	—		—	—	Milz vor der Injektion exstirpiert
13	20	2		+ 3 Pusteln			
14	25	2			—	—	Milz vor der Injektion exstirpiert
15	30	2		+ +			
16	30	5	—	+ 2 Pusteln	—		
17	30	$3^{1}/_{2}$		+ deutl. Pusteln			
18	30	$3^{1}/_{2}$		+ 1 Pustel			
19	30	4		—			
20	30	3		+			
21	30	4		+ einzelne Pusteln			
22	30	5		+ einzelne Pusteln			
23	30	2		+ 2 Pusteln, schwach	—		
24	35	2		+ 3 Pusteln			
25	50	$1^{3}/_{4}$	+ ?		—	+ +	Milz vor der Injektion exstirpiert
26	50	2		+ einzelne Pusteln		+ einzelne Pusteln	
27	50	2		—			

Vaccineeruption nachgewiesen werden konnten. Das Blut war $1^3/_4$ Stunden nach der Injektion entnommen, vorher war bei dem Tier die Milz exstirpiert worden. Sämtliche andere Versuche, das Virus im Blut aufzufinden,schlugen fehl. Weder bei einem Tier, das unmittelbar nach der Injektion von 10 ccm $^1/_{20}$ Lymphe an Embolie einging, noch bei anderen, die 1 bis 5 Stunden nach der Injektion entblutet wurden, fanden wir das Virus. Auch die eingespritzte Menge spielte dabei keine Rolle, denn nach der Injektion von 5 bis 50 ccm $^1/_{20}$ Lymphe hatten wir immer gleiche Mißerfolge. Die starke Verdünnung des Virus im Blut kann als Erklärung hierfür nicht ohne weiteres herangezogen werden, seitdem wir wissen, daß sich selbst sehr kleine Virusmengen durch Kaolinausschüttelung noch nachweisbar machen lassen. Es muß das Virus sehr schnell abgetötet oder in die Organe abgelagert worden sein.

Besondere Erwähnung verdient die Verimpfung der Milz nach intravenöser Injektion. Es sei hier noch einmal an unsere schon früher gemachte Beobachtung bezüglich der Milz beim Vaccinekaninchen erinnert. Wir finden nämlich bei den auf die Haut mit virulentem Material geimpften Tieren fast regelmäßig am 4. bis 5. Tag eine erhebliche Milzschwellung. Und ebenso sahen wir wenige Stunden nach der intravenösen Vaccineinjektion eine mehr oder weniger ausgesprochene Milzschwellung auftreten als Zeichen dafür, daß die Milz irgend etwas mit dem in die Blutbahn eingebrachten Vaccinevirus zu tun hat. Es lag also nahe, die Milz solcher Tiere auf ihren Gehalt an Vaccinevirus zu prüfen. Die Verimpfung wurde ohne besondere Vorbehandlung gemacht, es wurden Milzstückchen zerkleinert und dann direkt in die Cornea und auf die Haut verimpft. Das Ergebnis dieser Verimpfungen ist aus der Tabelle ersichtlich. 21 Versuche wurden gemacht, 17 mal wurde das Vaccinevirus gefunden, 4 mal gelang der Nachweis nicht. Die Intensität des Impferfolges war recht verschieden. Bei der größeren Zahl von Tieren traten nur vereinzelte Pusteln auf der Haut auf, während die Hornhaut frei blieb. In diesen Fällen wurde die Diagnose: Vaccine durch weitere Verimpfung der einzelnen Pusteln auf neue Kaninchen sichergestellt. Bei 3 Kaninchen dagegen ließen sich erhebliche Virusmengen feststellen, die Verimpfung der Milz auf die Haut führte zur Entwicklung einer beinahe konfluierenden Vaccineinfektion, die Verimpfung in die Hornhaut zu einer starken Keratitis mit zahlreichen Vaccinekörperchen. Die eingespritzte Menge hatte auf den Erfolg der Milzvermischung weniger Einfluß, als wir zuerst vermuteten. Die Injektion von 5 ccm ergab einen Erfolg, einen Mißerfolg, 10 ccm 3 Erfolge, 1 Mißerfolg, 15 ccm einen besonders guten Erfolg und einen Mißerfolg, 20 ccm einen besonders starken Erfolg, einen Mißerfolg,



30 ccm 7 Erfolge, darunter einen sehr starken, und einen Versager, 35 ccm einen Erfolg, 50 ccm einen schwachen Erfolg und einen Versager. Es macht ja wohl den Eindruck, als ob bei der Injektion größerer Mengen der Nachweis des Virus häufiger gelänge, aber es ist doch darauf hinzuweisen, daß meistens nur sehr spärliche Impferfolge erzielt wurden. Die Zeit zwischen Injektion und Herausnahme des Organs hielt sich zwischen $1^1/_2$ und 5 Stunden. Bei den verschiedensten Zeiten innerhalb dieser Grenzen wurden erfolgreiche Milzverimpfungen vorgenommen.

Als Ergebnis dieses Teiles unserer Versuche können wir also feststellen, daß wir nach intravenöser Injektion größerer Lymphmengen in einer beträchtlichen Zahl aller Versuche Vaccinevirus in der Milz wieder nachweisen konnten. Meistens fanden sich geringe, in 3 Fällen jedoch recht erhebliche Virusmengen in der Milz vor.

Um der Bedeutung dieser Versuchsergebnisse näher zu kommen, ist es zweckmäßig, die Versuche mit den größten injizierten Mengen zu betrachten. Die beiden letzten in der Tabelle aufgeführten Versuche beziehen sich auf die Injektion von 50 ccm $^1/_{20}$ Lymphe. Bei dieser großen Menge von Virus darf man wohl den Ausdruck brauchen, daß der Tierkörper mit infektiösem Material überschwemmt wurde. Und das Ergebnis der Verimpfung? Nach 2 Stunden war in Milz und Leber das Virus in geringer Menge nachweisbar, es traten nach der Verimpfung der Organe des einen Tieres nur einzelne Pusteln auf. Dagegen blieb die Verimpfung der Organe des anderen Tieres völlig negativ. So scheint es, daß das Virus im Körper des lebenden Kaninchens sehr schnell zugrunde geht. Daß diese Zerstörung in der Milz erfolgt, ist zu vermuten, aber bisher nicht zu beweisen. Es müssen jedoch noch andere Orte der Vernichtung oder Ablagerung in Frage kommen, da wir meistens nur relativ geringe Mengen von Virus in der Milz gefunden haben. Allerdings möchten wir aus dieser Tatsache keine weitgehenden Schlüsse ziehen, denn wir kennen die nächsten Schicksale der in die Blutbahn eingespritzten organisierten und nichtorganisierten Gifte überhaupt erst wenig. Die theoretische Möglichkeit liegt allerdings vor, daß Vaccinevirus an irgendwelchen Körperstellen unwirksam gemacht wird und bereits in diesem Zustand in dem lymphatischen Apparat aufgespeichert wird. Für eine solche Auffassung spricht das auch von uns bei früheren Versuchen oft erlebte negative Ergebnis der Verimpfung einer geschwollenen Milz nach Hautimpfung und aber auch die serologische Untersuchung des Kaninchens 341, welches nach Vorbehandlung mit Lymphdrüsenmasse von Vaccinekaninchen immun wurde und antivirulente Substanzen im Serum hatte.

Wir sehen also auf Grund dieser Annahme in dem Virus, das wir in



der Milz finden, Reste, die der schnellen Vernichtung entgangen sind und von uns vor ihrer endgültigen Zerstörung eben noch nachgewiesen werden konnten. Für eine schnelle Ablagerung des lebenden Virus aus der Blutbahn in die Milz zum Zweck der Vernichtung in diesem Organ haben wir keinen Anhaltspunkt. Wäre es der Fall, dann müßten wir regelmäßig und in weit größeren Mengen das Virus in der Milz nachweisen können. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß auch unsere Versuche die Verhältnisse noch nicht endgültig geklärt haben. Es wird noch weiterer Forschungen bedürfen, um die Wechselwirkungen des Kaninchenkörpers und des in die Blutbahn eingespritzten Vaccinevirus in allen Phasen klarzustellen. Es ist leicht möglich, daß wir mit noch viel feinerem Nachweis des Virus regelmäßig positive Milzverimpfungen bekommen werden, und daß sich noch ein Zeitpunkt finden läßt, an dem wesentlich größere Mengen von Virus nachweisbar sind, als wir gewöhnlich beobachteten.

Nachdem unsere Versuche die Möglichkeit des Virusnachweises unter den angegebenen Bedingungen ergeben hatten, war es naheliegend, zu beobachten, wo das intravenös injizierte Virus gefunden wird, wenn die Milz entfernt ist. Wir haben bisher 3 Versuche nach dieser Richtung angestellt. Vor der Injektion wurde die Milz exstirpiert, und nach etwa 2 Stunden das Tier getötet zur Verimpfung der Organe. 2 Versuche mit 20 und 25 ccm Injektionsmaterial blieben ganz ergebnislos, die Verimpfung von Blut, Leber und Knochenmark bei dem einen, von Leber und Knochenmark bei dem anderen führte nicht zu einer Vaccineeruption. Dagegen hatte der dritte Versuch mit 50 ccm injizierter Lymphe insofern ein Ergebnis, als die Verimpfung der Leber zu einer fast konfluierenden Vaccine führte, während das Blut zweifelhaft und das Knochenmark negativ blieb. Bei allen anderen Versuchen an nicht entmilzten Tieren fanden wir Virus in der Leber nur einmal (Kaninchen 593) nach der Injektion von 50 ccm $^1/_{20}$ Lymphe. Da wir seinerzeit weitere Versuche zu diesem Thema nicht anstellen konnten, sei hier nur auf den Ausfall dieser Versuche hingewiesen, ohne daß wir die mögliche Stellvertretung der inneren Organe dem Vaccinevirus gegenüber eingehend besprechen. Das soll erst geschehen, wenn größere Erfahrungen an entmilzten Tieren vorliegen.

Über das vermutliche Schicksal des intravenös injizierten Vaccinevirus können wir uns auf Grund unserer Versuchsergebnisse folgendermaßen äußern:

1. Die Tatsache, daß das Vaccinevirus aus der Blutbahn sehr schnell verschwindet, wurde auch von uns bei allen Versuchen bestätigt.

2. Beim Calmette-Guérinschen Versuche ist Vaccinevirus in der Haut in sehr geringer Menge und keineswegs regelmäßig nachzuweisen.



3. Dieses Virus verdankt sein Überleben wahrscheinlich der Tatsache, daß es unmittelbar nach der Injektion in Hautgefäße geriet und dadurch der raschen Abtötung im Organismus entging.

4. Nach intravenöser Injektion großer Virusmengen läßt sich Virus in verschieden reichlicher Menge in der Milz nachweisen, wenn die Verimpfung dieses Organs in den ersten 5 Stunden nach der Injektion erfolgt.

5. Im Knochenmark konnte niemals Vaccinevirus nachgewiesen werden, in der Leber einmal in geringer Menge nach Injektion von 50 ccm $^{1}/_{20}$ Lymphe und einmal reichlich bei einem entmilzten Tier.

6. Milz von hautgeimpften Kaninchen enthielt Virus ein einziges Mal.

Literaturverzeichnis.

1. Vanselow und Freyer, Bericht über die Tätigkeit der Kommision zur Prüfung der Impfstoffrage. Berichterstatter Dr. P. Frosch. Berlin 1896. Jul. Springer.
2. Paschen *im Handbuch der Technik der Imm.-Forschg.* Kraus-Levaditi. 1911. I. Erg.-Bd.
3. v. Provazek und Halberstädter, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheits-Amt.* Bd. XXVI.
4. Jürgens, *Charité-Annalen.* 1903.
5. Hauser, *Inaug. Dissert.* Freiburg i. Br. 1905.
6. Mühlens und Hartmann, *Centralbl. f. Bakt.* Or.-Bd. XLI.
7. Süpfle, *Archiv für Hygiene.* 1908. Bd. LXVIII.
8. v. Provazek und Yamamoto, *Münchener med. Wochenschr.* 1909.
9. Calmette und Guérin, *Ann. Inst. Pasteur.* T. XV.
10. Tomarkin und Carrière, *Handbuch der pathog. Mikroorg.* Kolle und Wassermann. Bd. VIII.
11. v. Provazek, *Centralbl. f. Bakt.* Or.-Bd. LXXII. 1914.
12. Gins, *Berliner klin. Wochenschr.* 1914. Nr. 9.



Über den Einfluß gewisser physikalisch-chemischer Faktoren auf Präzipitation und Agglutination.[1]

Von

Dr. St. Serkowski,
Leiter des Bakteriologischen Laboratoriums in Warschau.

Bei den über die Reaktion von Widal-Gruber und über die auf den Einfluß von Serum immunisierter Tiere zurückzuführende Bakterienagglutination von mir ausgeführten Versuchen habe ich zahlreiche Befunde wahrgenommen, welche von den üblichen Schlußfolgerungen bedeutend abweichend gewesen sind; ich beschloß daher, diese Befunde in einer Reihe systematischer Forschungen zu prüfen, deren Ausführung die Jahre 1914 und 1915 in Anspruch genommen hat. Der damit beabsichtigte Zweck war der folgende:

1. Das quantitative Verhältnis und den gegenseitigen Zusammenhang der drei an der Reaktion mitwirkenden Faktoren zu ermitteln;

2. zu untersuchen, inwiefern sich Präzipitine an spezifischen Sedimenten beteiligen, d. h., ob die Sedimente, außer Bakterienagglutinaten, auch noch Globulinpräzipitate enthalten;

3. zu ermitteln, ob gewisse Reaktionen (wie z. B. die von Kraus bei Bakterienfiltraten angewendete Uhlenhuthsche Probe) ebenfalls für Bakteriensuspensionen anwendbar sind.

4. zu untersuchen, ob Präzipitate nicht durch ausschließlich katalytische Wirkung spezifischer Bakterien zu erzeugen wären, oder aber, ob die Mitwirkung von Bakteriensuspensionen, bzw. von deren Filtraten absolut erforderlich sei;

5. zu bestimmen, ob der beobachtete Anstieg des präzipitativ-agglutinativen Titers sich etwa nicht in Abhängigkeit stellen ließe: a) von der absoluten Quantität des Präzipitinogens und Präzipitins; b) von Änderungen des Sättigungsgrades der NaCl-Salze von 0·85 bis 8·5 Prozent; c) von Substitution des NaCl durch $(NH_4)_2.SO_4$; vom Zusatz von

---

[1] Vorgetragen am 15. Oktober 1915 in der Sitzung der Warschauer Gesellschaft der Wissenschaften.



$CH_3.COOH$; e) vom Komplementzusatz; f) von Erwärmung der Bakteriensuspensionen u. dgl., und

6. zu ermitteln, ob überhaupt eine solche Änderung der Untersuchungsmethode zulässig wäre, welche das Erlangen eines beträchtlich höheren Titers ermöglichen und somit bei geringem Präzipitin- bzw. Agglutiningehalte positive Resultate gewähren würde (im Serum der Typhuskranken während des Initialstadiums, bei Tuberkulose, in Krankensekreten, in der Frauenmilch usw.).

Ich sehe davon ab, an dieser Stelle zu beschreiben die Ausführungsweise von makroskopischer Agglutination in Kapillaren, in kleinen, engen, auf 1 ccm berechneten Röhrchen, in größeren Probiergläsern, auf Platten u. dgl. Sämtliche dieser Versuchsmethoden gehen von dem Standpunkte aus, daß die Resultate einer makroskopischen Probe auf den Verdünnungsgrad des Serums, sowie auf vorschriftsmäßige Darstellung der Bakteriensuspension zurückzuführen sind, ohne Rücksicht auf den Behälterumfang bzw. das Volumen der gemischten Flüssigkeiten (d. h. des verdünnten Serums und der Suspension).

Laut der üblichen Meinung kann ein gleicher Titer bei 0·5, 1·0, bei 5 oder 10 ccm Gemisch erlangt werden; es handelt sich nur um den genauen Verdünnungsgrad des Serums.

Ob dieser Grundsatz den Tatsachen entspricht, tritt durch folgende Versuche zutage: nach vorangehender Titerbestimmung (pro 1 ccm) wurden diverse Sera mit einem Volumen Suspension vermengt, welches deren Verhältnis ungeändert gelassen; das Gemisch wurde auf diese Weise dargestellt, daß die Menge der beiden Substanzen, mit Aufrechterhaltung des im ersten Probierglas vorhandenen Verdünnungsgrades, in jedem folgenden Probierglas vergrößert wurde, z. B. 1. 1 ccm Bakteriensuspension + 1 Tropfen Präzipitin (Verdünnung 1 zu 100); 2. 2 ccm Suspension + 2 Tropfen Präzipitin; im 3. Glas — 3 ccm + 3 Tropfen usw.

Befunde[1]: Die Resultate der Präzipitation sind nicht allein von der Verdünnung des spezifischen Serums, sondern auch von der absoluten Menge der verbrauchten Substanzen abhängig. Beträgt bei Berechnung pro 1 ccm der Titer des Gesamtgemisches 1:200, so können bei fünffachen Mengen, sogar bei 1:2000, Sedimente erhalten werden; bei hochagglutinierendem Serum beträgt der

[1] An den vorgeführten, wie auch an weiteren Versuchen haben sich meine Mitarbeiter: A. Sachnowski, J. Przyborowski, K. Sterling, L. Szereszewski und T. Raniecki beteiligt, wofür ich ihnen hier meinen höflichsten Dank ausdrücke.



Anstieg des Titers 1:2500 bis 1:20000; bei allmählich anwachsenden Mengen steigt der Titer der Sera unbegrenzt an. Daraus folgt ein weiterer Schlußsatz: Sollte das Serum eines Typhuskranken im Initialstadium, bei üblicher Verdünnung (1:25—50—100) und bei Anwendung von 1 ccm Gemisch nicht agglutinieren, so ist die Agglutination in stärkeren Dosen zu wiederholen (5 bis 10 fach), bei ungeänderter Verdünnung des Serums. Das gleiche bezieht sich auf andere Infektionsprozesse, wie Ruhr, Tuberkulose u. dgl.

Das Resultat der Sedimentation ist auf die absolute Menge der Bestandteile zurückzuführen, eine Menge, die nur insofern von der Verdünnung der Präzipitine bzw. der Agglutinine abhängt, als bei einer ungeheuren Verdünnung der letzteren die absolute Menge der Bestandteile anstatt 3 oder 5 mal, 8 bis 10 mal zu vergrößern ist; diese Abhängigkeit tritt durch die in Tabelle II zusammengestellten Versuche zutage.

Was die Erhöhung des Agglutinationstiters unter dem Einfluß der im Serum selbst stattfindenden Änderungen betrifft, so ist ein solcher, auf verschiedene Ursachen zurückzuführender Anstieg von den Forschern hier und da beobachtet worden. So haben z. B. R. Scheller[1], Glässner[2] und F. Eisenberg[3] bei länger stehen gelassenen Sera einen Anstieg des Titers im Vergleich zu den frischen Sera wahrgenommen.

Indem ich in der Theorie der Kolloide nach einer Erläuterung der vorgeführten Phänomene suche (Tabb. I und II), welche mehr auf Bedeutung des Volumens beider Bestandteile, als auf Verdünnung des spezifischen Serums beruhen, bin ich nicht imstande, daselbst eine genaue Analogie zu finden. Mehrmals wurde ein Zusammenhang zwischen dem osmotischen Drucke und der Teilchenzahl des bestimmten Volumens beobachtet.[4]

Es ist wohl möglich, daß auch in dieser Erscheinung der Teilchenzahl eine gewisse Bedeutung zufällt. Die Kolloidlösungen pflegen sich öfters zu ändern, parallel mit den in den Teilchen selbst vor sich gehenden Änderungen: Amikronen werden zu Submikronen, und zuletzt erfolgt die Koagulation mit simultaner Erniedrigung des osmotischen Druckes. Da der Einfluß von Elektrolyten auf den osmotischen Druck von Eiweiß festgestellt ist, so bewirkt die Salzlösung auch in diesem Falle, auf größere Eiweißmengen einwirkend, eine Erniedrigung dessen osmotischen Druckes: die Mikronen selbst erleiden Änderungen, worauf Koagulation erfolgt.

[1] *Centralbl. f. Bakteriol.* 1904. Bd. XXXVI. S. 427, 694 u. 1905. Bd. XXXVIII. S. 100.

[2] *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.* 1905. Bd. I. S. 640.

[3] *Centralbl. f. Bakteriol.* 1906. Bd. XLI. S. 96 u. folgende.

[4] R. Zsigmondy, *Kolloidchemie.* 1912. S. 42.



Trotzdem ist die vorgeführte Auseinandersetzung nicht imstande, uns weder den Einfluß und die Beteiligung des spezifischen Serums, noch die Bedeutung der vergrößerten Präzipitinogenmengen zu erläutern.

Tabelle I.

Titer pro 1 ccm	50	100	200	250	500	1000	2000	4000	8000	10000	Kontr.
Hochagglutinierendes Typhusserum . . .	+	++	++	++	++	++	+	—	—	—	—
Serum eines Typhuskranken (9 Tage) . .	*z h*	++	++	++	—	—	—	—	—	—	—
Hochagglutinierendes Choleraserum . . .	++	++	++	++	++	++	++	++	—	—	—

Tabelle I (Fortsetzung).

Agglutination oberhalb des „Titers".

Serum- und Suspensionsmengen werden allmählich vergrößert, doch bleibt dabei das Verhältnis des ersten zum zweiten, sowie die Verdünnung in jedem der 6 Probiergläser ungeändert.

	Susp. v. 1—6 ccm						K. — serumlose Susp.	Bemerkungen
	1	2	3	4	5	6		
Hochaggl. Typhusser., verd. 1:4000 + Typhussuspension	—	—	±	+	++	++	—	Im 5. u. 6. Probierglas-Präzipitat ebenso groß (trotz der Verdünnung 1:4000) wie oben bei Verdünnung 1:100—1000.
Hochaggl. Typhusser., verd 1:8000 + Typhussuspension	—	—	±	±	++	++	—	Präzipitat im 5. u. 6. Probierglas bei 1:8000 = Präzipitat bei 1:100—1000.
Serum eines Typhuskranken (10 Tage), verd. 1 : 1000 + Typhussuspension	—	—	±	++	++	++	—	Präzipitat im 4., 5. und 6. Probierglas bei Serumverdünnung 1:1000 = dem Präzipitat bei Verdünnung 1:100—200.
Serum des gleichen Kr., verd. 1:2000 + Typhussuspension	—	—	±	++	++	++	—	Wie oben, trotz der Serumverdünnung 1:2000.
Hochaggl. Choleraser., verd. 1:10000 + Suspension v. Vibrio Cholerae	—	±	+	++	++	+++	—	Präzipitat im 4., 5. u. 6. Probierglas bei Serumverdünnung 1:10000 = dem Präzipitat 1:50—4000.
Hochaggl. Choleraser., verd. 1:20000 + Suspension v. Vibrio Cholerae	—	—	±	++	++	++	—	Wie oben, trotz der Serumverdünnung 1:20000.
Hochaggl. Choleraser., verd. 1 : 20000 + Typhussuspension . . .	—	—	—	—	—	—	—	Zweite Kontrolle, suspensionsloses Serum ebenfalls negativ.



Diese Versuche sind 4 mal wiederholt worden mit gleichen positiven Resultaten in den Probiergläsern 4 bis 6; nur im 2. und 3. Probierglas sind geringe Differenzen beobachtet worden.

Tabelle II.

Serumtiter bleibt ohne Änderung. Die Menge der beiden Substanzen wächst gleichmäßig um den Inhalt des ersten Probierröhrchens, auf solche Art, daß wir in dem zweiten Probierröhrchen 2 mal Suspension der ersten, in drittem = 3 × 1 usw. haben.

	Multiprobe von 1—8 ccm									
	1	2	3	4	5	6	7	8	8 Kontr.	
Serum eines Typhuskranken (14 Tage d. Krankheit), Verd. $^1/_{2000}$ + Typhussuspension	—	—	±	+	+	++	++	++	—	In 8 Kontrollen Suspension ohne Serum.
Serum ein. Meerschweinchens, Verd. $^1/_{1000}$ + Typhussuspension	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Hochagglutinierendes Typhusserum, $^1/_{1000}$ + Cholerasuspension	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Hochagglutinierendes Typhusserum, $^1/_{4000}$ + Typhussuspension	—	—	±	+	++	++	++	++	—	
Hochagglutinierendes Typhusserum, $^1/_{40000}$ + Typhussuspension	—	—	—	±	++	++	++	++	—	
Hochagglutinierendes Typhusserum, $^1/_{10000}$ + Typhussuspension	—	—	±	+	++	++	++	++	—	
Schwachagglutinierendes Choleraserum (3malige Injektion), V. $^1/_{20000}$ + Cholerasuspension	—	—	±	+	++	++	++	++	—	
Menschenserum (vor 11 Mon. 3 mal mit Choleraserum immunisiert)	—	—	—	±	+	+	+	+	—	Verdünnung der Sera $^1/_{1000}$.
Menschenserum (vor 3 Mon. 2 mal mit Typhusvaccin immunisiert)	—	—	—	±	+	+	+	+	—	

Prinzipiell ist bei Darstellung von spezifischen Niederschlägen das Phänomen der Agglutination von demjenigen der Präzipitation getrennt zu halten: die erste Bezeichnung umfaßt die Sedimentation von Bakterien-

körpern, die zweite dagegen die Koagulation der in Extrakten und bakterienlosen Filtraten gelösten Verbindungen. Sowohl die erste, als auch die zweite Erscheinung erfordert eine parallele Mitwirkung von drei Faktoren, und zwar von Antigen (Agglutinogen bzw. Präzipitinogen), von Antikörper (Agglutinin bzw. Präzipitinin) und von physiologischer Kochsalzlösung.

Zahlreiche der bestehenden Arbeiten bezwecken entweder eine Identifikation oder Analogie dieser beiden Phänomene, oder aber dieselben beabsichtigen eine Ermittelung von prinzipiellen Unterschieden zwischen den beiden Erscheinungen. Gestützt auf Beobachtungen aus meiner Praxis, möchte ich hier die Meinung aussagen, daß beide Erscheinungen gleichzeitig in einen und denselben Probiergläsern erfolgen können, und zwar sowohl unter dem Einfluß von Serum kranker, wie immunisierter Tiere in Verbindung mit einer entsprechenden Bakteriensuspension: die Agglutination wird fast ausnahmslos von Präzipitation begleitet. Bei niedrigeren Verdünnungen pflegt die letztere die erstere derart zu übersteigen, daß wir von positiver Agglutination in denjenigen Fällen sprechen, in welchen Präzipitation beobachtet werden müßte. Nicht allein bei gewöhnlicher makroskopischer Untersuchung, sondern auch durch Abwägen konnte ich feststellen, daß das Präzipitat 10 bis 20 mal die verwendete Menge der Bakterienkörper überstieg. Auch mikroskopisch hatte ich öfters Gelegenheit, wahrzunehmen, daß in spezifischen Agglutinaten Bakterienkonglomerate eine verschwindende Minderheit bilden, wogegen der Niederschlag meist aus amorphen, bakterienlosen Massen und Flocken besteht: somit hat das Präzipitat Übergewicht über das Agglutinat.

Bei Versetzen der Bakteriensuspensionen mit entsprechendem spezifischen Serum, in einer Reihe von Probiergläsern bei allmählich abnehmenden Mengen, d. h. in stets anwachsender Verdünnung, beobachten wir beständig eine beträchtliche „Agglutination" (+ + +) in den schwächeren Verdünnungen, und eine unvollständige (±) in den stärkeren.

Meiner Ansicht nach könnte diese allgemein bekannte Tatsache damit erklärt werden, daß die sogenannte ausgesprochene Agglutination eine Verbindung von Agglutination und Präzipitation ist, und die unvollständigen Niederschläge ausschließlich Agglutinate enthalten; mit anderen Worten: der Agglutinationstiter des Serums ist stets höher, als der Präzipitationstiter. Wird sogar nach ausgeführter Reaktion kein teilweiser Niederschlag erhalten, was mitunter bei beträchtlichen Verdünnungsunterschieden vorzukommen pflegt (200—100—500 u. dgl.), so erfolgt derselbe dennoch, sobald wir eine genauere Abstufung oder geringere

Differenzen zwischen den aufeinanderfolgenden Verdünnungsgraden eingehalten haben.

Es ist mir öfters vorgekommen, eine unvollständige Widalsche Reaktion (oder die eigentliche Agglutination) bei Serumverdünnung 1 zu 250 zu erhalten; eine beträchtlichere dagegen bei 1 zu 200; dabei habe ich aber nur in der letzteren Verdünnung Präzipitat, selbstverständlich mit Agglutinat, feststellen können.

Um die chemischen Eigenschaften der erzeugten Niederschläge zu ermitteln, habe ich folgende Versuche ausgeführt: mit Hilfe einer Kapillarpipette beseitigte ich die Flüssigkeit oberhalb des Niederschlages und wusch denselben zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung. Das ausgewaschene Sediment zeigte sich unlöslich in destilliertem Wasser, löste sich dagegen in schwachen Lösungen von Salz und Lauge auf. Nach Beseitigung der Salzlösung löste ich den Rückstand in schwacher Natriumlauge auf (1 Prozent). Sodann habe ich die gewonnene Flüssigkeit, welche geringe Mengen von unlöslichen Flöckchen enthielt, durch ein chemisch reines Papierfilter zweimal passieren lassen und führte mit dem klaren Filtrat folgende Reaktionen aus:

1. Einem Teil dieses Filtrates wurde ein gleiches Volumen von gesättigter Ammoniumsulfatlösung beigemengt, wobei eine ausgesprochene, nach und nach niederfallende Trübung beobachtet wurde. Magnesiumsulfat erzeugt bei gesättigter Flüssigkeit ebenfalls Sedimente.

2. Der zweite Teil des Filtrates wurde mit einem Tropfen verdünnter Essigsäure versetzt; auch bei dieser Probe erfolgte Trübung und nach einer gewissen Zeit ein geringes, flockenartiges Sediment.

3. Der dritte Teil des Filtrates wurde mit 10 prozentiger Phosphorwolframsäure vermischt; im Berührungspunkte beider Flüssigkeiten bildete sich ein weißer Ring.

4. Der vierte Teil trübte sich nach Zusatz von Alkohol und bildete nach einiger Zeit einen Niederschlag.

Sämtliche der vorgeführten Proben, besonders aber die erstere, scheinen dafür zu sprechen, daß Sedimente aus Verbindungen bestehen, die der Globulingruppe gehören. Nur ein geringer Teil des Niederschlages, in Gestalt von unlöslichen Flöckchen, bestand aus Bakterien, zum Teil aus Globulin, da die unvollständige Löslichkeit in Lauge gleichfalls auf längeres Verbleiben der Sedimente in Kochsalzlösung zurückgeführt werden kann: nach längerem Verbleiben in Wasser- oder in Salzlösungen werden gewisse Globulinarten ebenfalls unlöslich.

Die weiteren von mir ausgeführten Versuche bezweckten zu ermitteln, ob die präzipitative Ringreaktion von Uhlenhuth, deren sich Kraus



bei bakterienlosen Filtraten bediente, auch für Bakteriensuspensionen vermittelst Schichtung mit entsprechendem spezifischen Serum anwendbar sei. Ich griff zu dieser Reaktion auch bei der von meinem Mitarbeiter Br. Kretkowski[1] für latente Blutungen vorgeschlagenen Modifikation. Und zwar vermengte ich spezifisches, verdünntes und unverdünntes Serum in sehr schmalen Probiergläsern mit einer dichten Suspension von entsprechenden Bakterienarten — nicht in physiologischer Kochsalzlösung, sondern in doppelter Konzentration; mit Hilfe einer Pipette träufelte man ganz vorsichtig die Suspension den Wänden entlang ein, um zwei Schichten zu bilden. Bei konzentriertem Serum kam die Suspension oberhalb desselben, bei verdünntem dagegen — unterhalb zu liegen.

Ich bemerkte, daß bei Anwendung von homologem Präzipitin und Präzipitinogen ein weißer Ring entsteht an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten, sofort nach geschehener Stratifikation, — z. B. Serum eines Typhuskranken nebst dichter Suspension von Typhusbazillen in 1·7 proz. Kochsalzlösung.

Der Ring pflegt sich gewöhnlich sofort und jedenfalls nicht später als in 20 bis 40 Minuten, bei Zimmertemperatur zu bilden. Diese Reaktion war zuweilen so auffallend, daß in einer langen Reihe von Probiergläsern dasjenige sofort bestimmt werden konnte, in welchem die beiden in Berührung kommenden Substanzen gegenseitig spezifisch gewesen.

Dergleichen Versuche sind in Hunderten ausgeführt worden; ich sehe indes von deren eingehender Beschreibung ab, da sich diese Proben endgültig als in der Praxis unausführbar zeigten. Und zwar pflegt es vorzukommen, daß eine und dieselbe mit gleichen Reagenzien, in mehreren Probiergläsern ausgeführte Reaktion nicht ganz übereinstimmende Resultate gibt — in den einen positive, in anderen dagegen — negative. Bei den letzteren bilden sich Sedimente an Stelle der Ringe. Die Resultate werden beeinflußt durch die Dichte der Suspension, durch mehr oder minder sorgfältige Schichtung, sowie auch durch öftere Bildung von nichtspezifischen Niederschlägen, infolge von übermäßiger Sättigung des Serums und von der Suspensionsdichte.

Um Präzipitate zu erhalten, darf man anstatt Bakteriensuspensionen oder Filtraten auch ausgetrocknete Bakterienpräparate anwenden. Ich gelangte zu diesem Befunde, indem ich feinste Kapillarröhrchen in 1:1 bis 1:1000 fach verdünntes Serum von Typhuskranken eintauchte. Die Oberfläche der Kapillaren wurde mit einer dünnen Schicht von Typhussuspension überdeckt, darauf getrocknet und vor dem Eintauchen sorg-

[1] *St. Petersburger Medizinische Wochenschrift.* 1909.

fältig ausgewaschen, um die Bakterienzellen mit dem Serum in Berührung zu bringen, ohne dabei Suspension zu bilden. Das in gewissen Probiergläsern, unter dem Einfluß der katalytischen Bakterienwirkung, inner- oder außerhalb der Kapillaren erzeugte meßbare Präzipitat beweist, daß sogar bei Fehlen von Suspension oder Filtrat ein spezifischer Niederschlag erhalten werden kann. Meßbare Sedimente werden bei Anwendung von größeren Serummengen erhalten (bis 3 bis 5 ccm), manchmal auch bei 1 ccm, doch wird dabei das Resultat durch die folgende, schwer zu verfüllende und nachzuprüfende Bedingung erschwert, und zwar soll die Schicht der ausgetrockneten Bakterien ziemlich dicht der Oberfläche fest anliegend und durch Wasserstrom nicht fortzuspülen sein. Bezügliche Versuche sind recht oft vorgenommen worden, doch sehe ich von der Beschreibung derselben ab, mit Rücksicht auf oben angeführte Gründe, welche sowohl die vorgeführten, als auch die Ringprobe in deren praktischer Anwendung unausführbar machten.

Seit der Entdeckung der Gruber-Widalschen Reaktion wurde von zahlreichen Forschern bereits beobachtet, daß eine positive Reaktion gewöhnlich nicht früher als am 7. bis 11. Krankheitstage erhalten werden kann. Zwar kommen seltene Fälle von positiver Reaktion bereits am 3. bis 5. Tage vor, doch sind diejenigen weit zahlreicher festgestellt worden, in denen die Widalsche Reaktion erst am 18., 22., 25., 32., ja sogar am 40. Krankheitstage erfolgt war. Somit schlägt die serodiagnostische Reaktion bereits im ersten Typhusstadium fehl, wo eine frühzeitige Diagnose von größtem Wert sein würde.

Auch bei Tuberkulose führt die Agglutination zu Enttäuschungen. Wie bekannt (Arloing und Courmont 1898), agglutiniert das Serum von Tuberkulösen entweder überhaupt nicht, oder es bildet Sedimente bei Verdünnungen etwas über die Norm — 1 : 5 bis 20; nach Jessen wäre 1 : 25 der niedrigste Titer. Infolgedessen konnten bei völlig gesunden Individuen bis 30 Prozent positive Resultate beobachtet werden (13 bis 25 Prozent bei Paltauf, 22 bis 25 Prozent nach Carrières); dagegen beträgt bei den mit Tuberkulose, ja sogar mit Miliartuberkulose befallenen Subjekten, die positive Serumreaktion 15 bis 88 Prozent der Fälle nach dem ersten, und 51 bis 58 Prozent nach dem zweiten dieser Forscher.

Demnach bestehen zahlreiche Befunde dafür, daß sowohl im ersten Typhusstadium, wie auch bei Tuberkulose, das Krankenserum einen zu kleinen Antikörpergehalt zeigt, im Vergleich zu demjenigen, welcher unbedingt nötig ist, um die serodiagnostischen Reaktionen — die Agglutination und die Präzipitation — an den Tag treten zu lassen. Wir müssen unumgänglich eine Konzentration von Antikörpern, sowie auch ein



Sensibilisieren der Reaktion selbst, bzw. einen Titeranstieg zu erlangen suchen.

Was nun die Konzentration von Antikörpern in antitoxischen Sera betrifft, so sind dafür recht zahlreiche Methoden vorgeschlagen worden[1]: von den mehr bekannten erwähne ich der Methode von Gibson — vermittelst Fällung mit Ammoniumsulfat (3fache Konzentration), derjenigen von Gibson-Banzhaf (5fache Konzentration) nebst der neueren Methode von Brieger-Krause (Chlornatrium), von Brunner-Pinkus — mit Natriumsulfat u. dgl. Von diesen Befunden kann bei Präzipitinenkonzentration kein Gebrauch gemacht werden (wegen der kleinen Menge des Krankenserums).

In einem engen Zusammenhange mit dem Bereiche der von mir vorgenommenen und ausgeführten Versuche steht die bisher noch nicht endgültig gelöste Frage, mit welcher Globulinfraktion sich die spezifischen Präzipitine verbinden. Bezügliche Forscherbefunde sind völlig divergent. und es ist noch nicht genau bekannt, ob Präzipitin und Agglutinin durch Euglobulin oder durch Pseudoglobulin gebunden werden[2]: es ist nur festgestellt worden, daß keiner der Antikörper durch Albumin gebunden wird. Demzufolge war ich in der weiteren Ausführung meines Versuchsplanes außer Stande, die einzelnen Fraktionen zu berücksichtigen; ich suchte nur, wenn möglich, die Aufklärung dieser Frage auf empirischem Wege zu finden. Somit bediente ich mich bei Darstellung von Suspensionen abnehmender Verdünnungen von $(NH_4)_2SO_4$ von 76 bis 0·59 Prozent, oder zunehmender Konzentration von NaCl von 0·85 bis 8·5 Prozent, allein oder mit Zusatz von $CH_3.COOH$.

Ich gebe hier einen Teil der ausgeführten Proben an (s. Tabb. III, IV und V).

[1] Über Konzentration von Antikörpern durch Einfrieren (Methode von Bujwid) sowie durch Trennung des Globulins von Serum, siehe bei Samuely, im Handbuch von Abderhalden, *Handbuch d. biochemischen Arbeitsmethoden.* 1910. Bd. II. S. 360; bei Hoppe-Seyler, *Handbuch d. phys. u. path. chem. Analyse.* 1909. 8. Aufl. S. 406; zum Teil im *Handbuch d. physiol. Chemie* von Hammarsten. *f. Biochemie* von Oppenheimer und in den „*Methoden d. Antikörperdarstellung*" von M. Ficker (Kolle-Wassermann. Bd. II, S. 210ff.).

[2] So sind z. B. Präzipitine mit Euglobulin vollständig (Pick, Bang) oder nur zum Teil gebunden (Franceschelli); die Typhusagglutinine binden sich meist mit Pseudoglobulin (Pribram), Schutzagglutinate und Antitoxine im Serum von Ziegen, Pferden und Kaninchen mit der Euglobulinfraktion (Gibson und Collins); Hämolysine in beiden Fraktionen (Fuhrmann), Antitoxine im Eu- und Pseudoglobulin. Näheres siehe bei Franceschelli. *Arch. f. Hygiene.* 1909. Bd. LXIX. S. 207; Pribram im *Handbuch* von Kraus-Levaditi, Bd. II. S. 87 und Ficker im *Handbuch* von Kolle-Wassermann, Bd. II. S. 230.



Tabelle III a.

Präzipitation und Agglutination einer Typhussuspension, welche in verschiedenen Konzentrationen von NaCl (0·85 bis 8·5 Prozent), unter dem Einfluß von Typhusserum eines 9 mal mit Typhusvaccine immunisierten Kaninchens dargestellt wurde. Um Spontansedimente zu verhüten, wurden sämtliche Suspensionen vorher 2 Stunden im Brutofen gelassen. Mit jeder Kochsalzlösung wurden 9 Proben ausgeführt: Verdünnung des Serums 1:50 bis 1:20000. Jede Probe mit 1 ccm Suspension. Kontrolle k_1 enthält serumlose Suspension, k_2-Suspension mit Serum in Verdünnung 1 zu 2000 (wie im Probierglas 6), mit Zusatz von 1 Tropfen 10 prozentiger Essigsäure.

	Verdünnung des Serums									Kontr.	
	1	2	3	4	5	(6)	7	8	9	k_1	k_2
1. 0·85% NaCl	+	+	+	+	+	(—)	—	—	—	—	(+)
2. 0·85% NaCl + 1 Tr. 10%-ige $CH_3 \cdot COOH$ . . .	+	+	+	+	+	(+)	—	—	—	—	—
II. 1·70% iges NaCl . . .	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	±	±	±	—	—	+
III. 2·55% iges NaCl . . .	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	±	±	—	—	—	+
IV. 3·40% iges NaCl . . .	+ +	+ +	+ +	+ +	+	+	±	±	—	—	+
V. 4·25% iges NaCl . . .	+	+	+	—	—	(—)	—	—	—	—	(—)
VI. 5·10% iges NaCl . . .	+	+	+	±	—	(—)	—	—	—	—	(—)
VIII. 6·80% iges NaCl . . .	+	+	+	±	—	(—)	—	—	—	—	(—)
IX. 8·5% iges NaCl . . .	+	+	+	—	—	+	+	+	+	(+)	—
X. 8·5% iges NaCl + 1 Tr. 10% ige $CH_3 \cdot COOH$ . .	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—

Die Resultate wurden dreimal nachgeprüft: nach 8, 16 und 24 Stunden. Nach 8 Stunden erfolgte die stärkste Präzipitation in den Probiergläsern mit Zusatz von $CH_3 \cdot COOH$; nach 24 Stunden gleich wie nach 16. Ein Titeranstieg mit Hilfe von Essigsäure wurde nur in schwächeren Konzentrationen von NaCl (0·85 und 1·70 Prozent) beobachtet. Nichtspezifischer Niederschlag erfolgte nur bei 8·5 prozentigem säurelosen NaCl. In säurelosen Agglutinationen zeigten 1·79 und 2·55 prozentige Konzentrationen von NaCl den höchsten Titer.

Das Vorhandensein von Essigsäure bewirkt stets einen Titeranstieg, insofern die Salzsättigung in der Suspension 2·55 Prozent nicht überschreitet; bei höherem Sättigungsgrade ist die Wirkung eine direkt entgegengesetzte: die Essigsäure setzt den Titer herab. Übrigens pflegen in den 8·5 Prozent sich nähernden Sättigungen spontane Sedimente in den serumlosen Kontrollen zu erfolgen.

So hat z. B. das Serum eines Typhuskranken (14. Krankheitstag) in folgenden Verdünnungen mit spezifischer Suspension (pro 1 ccm) spezifische Niederschläge erzeugt:

Tabelle III b.

Cholerakulturen Nr. 26 und 27.

NaCl:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kontr. 10	Kontr. 11
I. 0·85	1:50	100	200	500	1000	2000	5000	10000	20000	ohne Serum	m. Essigsäure
II. 1·70	+	+	+	+	+	(±)	—	—	—	—	(+)
III. 2·25	+	+	+	+	+	(—)	—	—	—	—	(+)
IV. 3·40	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
V. 4·25	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
VI. 5·10	+	+	+	+	(±)	(—)	—	—	—	—	(—)
VIII. 6·80											
X. 8·50											

d. h.: beträgt die Konzentration von NaCl — 1·70 und 2·55 %, so begünstigt die Gegenwart v. Säure (1 Tropf. 10%iger Essigsäure) die Präzipitation, gibt einen Titer = 1:2000 — in den Fällen, wo derselbe ohne Säure = 1:1000 + beträgt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kontr. 10	Kontr. 11
I. 0·85											m. Essigsäure
II. 1·70	+	+	+	+	+	±	—	—	—	—	+
III. 2·55	+	+	+	+	+	—	—	—			
IV. 3·40	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
V. 4·25	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
VI. 5·10	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
VIII. 6·80	1:50	100	200	500	1000	2000	5000	10000	20000		3000
X. 8·50											

dagegen: bei Konzentrationen von NaCl über 3·40 werden die Präzipitate bei Gegenwart von Säure unterdrückt.

	Ohne Säure	Mit Säure
bei 0·85 prozentigem NaCl	1:200	1:2000
bei dreifacher Konzentration (2·55 Proz.)	1:200	1:2000
in 5 prozentigem Schwefelammon	1:500 (Serum ist ermangelt)	

Serum eines immunisierten Kaninchens (Typhusagglutination) mit entsprechender Typhussuspension (pro 1 ccm):

	Ohne Säure	Mit Säure
in 0·85 prozentigem NaCl	1:2000	1:5000
in dreifacher Konzentration (2·55 Proz.)	1:2000	1:5000
in 5 prozentigem Schwefelammon	1:2000	1:2000

Tabelle IV.

Präzipitativ-agglutinativer Titer nach 15 Minuten, in 4 Stunden und in 24 Stunden. Serum eines fünfmal mit gemischter Choleravaccine immunisierten Kaninchens. Blut vermittelst einer Spritze aus dem Herzen gesammelt. Proben ausgeführt einige Stunden darauf, nach vorangehender Serumabsonderung; Suspension dargestellt mit der Cholerakultur Nr. 36, d. h. mit einer von den die Vaccine zusammensetzenden Kulturen. Allein + ist in Rechenschaft gezogen worden; ± ist unberücksichtigt geblieben.

Titerberechnung pro 1 ccm.

	nach 15 Min.	in 4 Std.	in 24 Std.
I. 0·85 NaCl	1: 50	1:50	1:100
II. 1·70	1:100	1:100	1:200
III. 2·55	1:200	1:200	1:200
IV. 3·40	1:200	1:200	1:200
V. 4·25	1:200	**1:500**	**1:2000**
VI. 5·10	1:200	1:200	1:500
VII. 5·95	1:200	1:200	1:1000
VIII. 6·80	1:200	1:200	1:1000
IX. 7·65	1:200	1:200	1:1000
X. 8·5	1:200	1:200	1:5000

Nr. IX zeigt ein größeres, Nr. X dagegen ein kleineres Spontansediment im Kontrollprobierglas (Suspension serumlos).

Der gleiche Versuch ist tags darauf wiederholt worden; der höchste Titer wurde von neuem mit der Kultur von Choleravaccine Nr. 36 in der V. Probe erhalten, d. h. bei einer 4·25 prozentigen Kochsalzlösung; in den Kontrollen hat nur die Probe X (8·5 prozentiges NaCl) nichtspezifischen Niederschlag gezeigt. Indem man die vorgeführten Proben mit einer sehr dünnen, kaum opalisierenden Suspension modifizierte, erhielt man im Probierglas V sogar einen höheren Titer **1:2500**. Die übrigen Cholerakulturen zeigten nicht ganz übereinstimmende Resultate (Tabelle V).

Serum eines immunisierten Kaninchens (Paratyphusagglutination B) mit entsprechender Paratyphussuspension (pro 1 ccm):

	Ohne Säure	Mit Säure
mit physiologischer Kochsalzlösung . . .	1:1200	1:2000
in dreifacher Konzentration (2·55 Proz.)	1:2000	1:4000
in 5 prozentigem Schwefelammonium. . .	1:500	1:1000



Durch 1 stündige Inaktivation des Serums bei 60° wurde nur eine Vergrößerung des Präzipitates bei stärkeren Konzentrationen erhalten, d. h. eine Beseitigung der sogenannten „Hemmungszone", ohne Anstieg des Gesamttiters: die Erwärmung von Bakteriensuspensionen dagegen führt einen Anstieg des Titers herbei (s. Tabelle X).

Tabelle V (pro 1 ccm).

Jede Probe wurde in 9 Probiergläsern à 1 ccm Suspension mit abnehmender Serummenge und 2 Kontrollen ausgeführt.

Cholerakultur Nr. 26 mit spezifischem Serum:
Titer „pa" = 1 : 2000 (Suspension in physiol. NaCl)
„ „ = 1 : 2000 (in 2·25 Prozent NaCl)
„ „ = 1 : 5000 (in 2·25 Prozent NaCl + 1 Tropfen $CH_3 \cdot COOH$)
„ „ [in 10 prozentigem $(NH_4)_2SO_4$].

Cholerakultur Nr. 18 mit spezifischem Serum:
Titer „pa" = 1 : 100 (suspendiert in physiol. NaCl)
„ „ = 1 : 5000 (suspendiert in physiol. NaCl + 1 Tropfen 10 prozentige $CH_3 \cdot COOH$)
„ „ = 1 : 500 (suspendiert in 5 Prozent Na_2SO_4).

Kultur von Typhus abdominalis mit spezifischem Serum:
Titer „pa" = 1 : 2000 (Susp. in physiol. NaCl)
„ „ = 1 : 5000 (Susp. in physiol. NaCl + 1 Tropfen $CH_3 . COOH$)
„ „ = 1 : 20000 (Susp. in 5 Prozent Na_2SO_4).

(Die Suspension von Vibrio cholerae zeigt in 5 Prozent Na_2SO_4 eine Erniedrigung, B. Typhi dagegen einen Anstieg des Titers.)

Kultur von Cholera asiat.:
Titer „pa" = 1 : 1000 (bei Suspensionen von 1·70 bis 3·40 Prozent NaCl)
„ „ = 1 : 2000 (Suspension von 1·70 NaCl + 1 Tropfen 10 proz. $CH_3 . COOH$)
„ „ = 1 : 500 (Suspension > 3·40 bis 5·10 Prozent NaCl)
„ „ = 1 : 200 (Suspension von 5·10 Prozent NaCl + 1 Tropfen $CH_3 . COOH$).

Kultur von Vibrio Cholera asiat. Nr. 19:
Titer „pa" = 1 : 1000 (Suspension 1·70 und 2·55 Prozent NaCl)
„ „ = 1 : 2000 (Suspension 1·70 und 2·55 Proz. NaCl + 1 Tropfen $CH_3 . COOH$)
„ „ = 1 : 200 (Suspension > 3·40 bis 5·10 Prozent NaCl)
„ „ = 1 : 200 (das gleiche mit Zusatz von 10 Proz. $CH_3 . COOH$)
„ „ 0 (das gleiche mit Überschuß von Essigsäure).

Vibrio berolinensis mit spezifischem Choleraserum:
Titer „pa" = 1 : 50 ± (Suspension von physiol. NaCl)
„ „ = 1 : 50 ± (das gleiche mit Emuls. bis 3·40 Prozent NaCl)
„ „ 0 (Suspension > 4·25 Prozent NaCl)
„ „ 0 (sämtliche Konzentrationen von NaCl + Essigsäure).



Größerer Zusatz von Essigsäure, 3 bis 4 Tropfen der gleichen 10 proz. Lösung, erzeugte Pseudopräzipitate sogar bei Verdünnung 1 zu 1000 in der Suspension von V. berolinensis. Gleiche Resultate sind bei V. non phosphorescens beobachtet worden.

Typhussuspension: 1 ccm + Serum der Kranken (9. Krankheitstag): Titer „pa" = 1 : 200 (diese und die folgenden in physiologischer Kochsalzlösung).

Typhussuspension: 1 ccm + Serum des Kranken (9. Krankheitstag): Titer „pa" = 1 : 1000 (nach 25 Stunden wurde den vorigen 1 prozentiges Krankenserum hinzugefügt).

Typhussuspension + Serum eines schwach immunisierten Kaninchens: Titer „pa" = 1 : 200 (nach 24 Stunden wurde zu den positiven und negativen Probiergläsern 1 prozentige Menge des gleichen Serums hinzugefügt).

Typhussuspension + Serum eines schwach immunisierten Kaninchens: Titer „pa" = 1 : 2000.

Aus den recht zahlreichen Versuchen, deren Teil in den der vorliegenden Arbeit beigefügten Tabellen zusammengefaßt ist, geht klar hervor, daß von sämtlichen, die Suspension beeinflussenden Substanzen Essigsäure in geringen Mengen den Präzipitationstiter, bei nicht allzu großem Salzgehalt, zu erhöhen vermag.

Die Theorie der Kolloidchemie liefert uns eine Begründung für diese Tatsache. Globuline lösen sich in verdünnten Neutralsalzlösungen auf, sind aber ganz unlöslich in reinem Wasser. Ein Überschuß von Salz fällt die Globuline, die sich bei Verdünnung wiederum auflösen.[1] Nach Hardy[2] stellt das Globulin einen im Wasser unlöslichen Körper vor, dessen Lösbarkeit in Alkalisalzen als Bildung von Doppeltverbindungen aufzufassen ist. Gleich wie bei anorganischen Verbindungen, bildet das Globulin mit Chlornatrium die Verbindung Na · (Glob.)Cl; diese Verbindung dissoziiert sich nach folgender Formel:

$$\mathrm{Cl \cdot (Glob.) \cdot Na} \rightleftarrows \mathrm{Cl \cdot (Glob.)^1 + Na} \; .$$

Bei Gegenwart von Chlornatrium wird der Abbau gewissermaßen unterdrückt. Bei hochgradiger Verdünnung spaltet sich die obige Verbindung, indem sie unlösliches Globulin nach folgender Formel bildet:

$$\mathrm{Cl \cdot (Glob.) \cdot Na = Na + Cl^1 + (unlösl.\ Glob.)} \, ,$$

wobei die Trübung beträchtlicher wird. Bei mittlerer Sättigung der Kochsalzlösung bleibt der größere Teil des Globulins in der Lösung zurück in

[1] Richard Zsigmondy, *Kolloidchemie.* Leipzig 1912. Kapitel Eiweißkörper. S. 246.

[2] Hardy, *Journ. of Physiol.* 1905. Bd. XXXIII. S. 251—337.



Gestalt von Elektrolyten, der kleinere Teil dagegen nimmt die Form von Submikronen an. In den stärker konzentrierten NaCl-Lösungen wird die Spaltung der Verbindungen von Globulin mit Chlornatrium unterdrückt, und es erfolgt eine Sedimentbildung.

Mit den vorgeführten Ansichten stimmen die Beobachtungen von Michaelis[1] überein, welcher festgestellt hat, daß die mit Wasser verdünnten Globulinlösungen weit mehr Ultramikronen enthalten, als die mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Lösungen. Die Kolloidlösungen sind weniger reversibel und fällen keine Globulinteilchen, was am bequemsten auf die elektrische Ladung der Globulin-Ultramikronen zurückgeführt werden kann. Diese schematischen Befunde konnten nach folgender Formel ausgedrückt werden:

$$(U) + Cl \cdot Glob.^1 = (U) \cdot Cl \cdot Glob.^1$$

Was die Verbindung von Globulinen mit Säuren und Alkalien betrifft, so setzt Hardy die Entstehung von eigentlichen Eiweißionen voraus, denen die Hydrolyse entgegenwirkt. Verbindungen von Globulin mit schwächeren Säuren erleiden Hydrolyse und bilden dabei Ultramikronen in weit größerer Menge als Verbindungen mit stärkeren Säuren. Wie erwähnt, sind die aus Verbindungen von Salz mit Globulin entstandenen Ultramikronen elektrisch geladen. Geladene Mikronen zeigen ein weit größeres Beweglichkeitsvermögen als eigentliche Eiweißionen; auf Grund dessen unterscheidet Hardy die eigentlichen Ionen von den scheinbaren, d. h. von geladenen Ultramikronen.

Die Abhängigkeit der Präzipitate vom größeren oder geringeren Zusatz von Essigsäure läßt sich auf die Elektrolyteneigenschaften zurückführen. Wie bekannt, wird Serumeiweiß durch stärkeren Zusatz von Alkalien- und Magnesiumsalzen gefällt; Eiweißfällung wird durch Anionen bewirkt. Nahmen wir z. B. die Natriumsalze verschiedener Säuren, so ist das Fällungsvermögen von der Säure allein abhängig und zwar in folgender Reihe: Am stärksten wirken: Citrat $>$ Tartrat $>$ Sulfat $>$ Acetat $>$ Chlorid $>$ Nitrat $>$ Jodid $>$ Rhodanid. Acetat fällt stärker als Chlorid. Wenn wir also in ein ausschließlich Chlorionen enthaltendes Milieu Essigsäureionen einführen, so steigern wir dadurch das Präzipitationsvermögen. Diese Befunde erklären uns, weshalb Essigsäure nur bei gewissen Konzentrationen von NaCl das Präzipitat zu vergrößern vermag; dagegen bei übermäßiger Sättigung (vgl. Tab. III) wird der Einfluß von $CH_3.COOH$ durch den Überschuß von Chlorionen unterdrückt.

[1] Virchows *Arch. f. path. Anat. u. Phys.* 1905. Bd. CLXXIX. S. 195—208.



In der Literatur gibt es recht zahlreiche Befunde über den Einfluß von Säuren, besonders von Essigsäure, auf den Agglutinationsverlauf.[1] Es wurde beobachtet, daß Choleravibrionen bei Gegenwart von 1 prozentiger Kalilauge ihre Agglutinogenbeschaffenheit im Verhalten gegen spezifisches Serum verlieren (Neufeld). Neisser und Friedemann haben das Vermögen wahrgenommen, durch den geringsten Zusatz von Säure Typhusbazillen zu fällen. Bei jeder Reaktion erfolgen die Präzipitate immer rascher (Kraus), die saure Reaktion begünstigt die Sedimentbildung, insofern die letztere durch organische Säuren — durch Essigsäure oder saure Salze — (phosphorsaures Natrium) herbeigeführt wird (Rostoski). Eine Abnahme des Fällungsvermögens bei Typhusbazillen wurde beobachtet: von Wassermann — bei Anwendung von stark alkalischen Nährböden; von Lentz und Tietz — die sich des Malachitgrüns bedienten, von Kirstein in Kulturen von Typhusbazillen in eiweißlosem, mit Harn vermengtem Agar. Der letzgenannte Verfasser beobachtete einen Anstieg des Titers in Kulturen von Typhusbazillen auf Kartoffeln mit Zusatz von 1 prozentiger Essigsäure. In sämtlichen dieser Fälle kehrte der Titer — sowohl nach Abnahme, als auch nach Anstieg — zu seiner früheren Norm zurück, sobald gewöhnliche Nährböden angewendet wurden. Eisenberg[2] führte durch Vermengung eines Teiles von Serum mit einem gleichen Teil von $HCl \cdot {}^1/_2$ N eine Inaktivation herbei; desgleichen auch durch Zusatz von H_2SO_4, was teilweise aktiviert werden konnte durch rasches Neutralisieren der Säure. Aus den Arbeiten von Winterberg ist es gleichfalls bekannt, daß ein Überschuß von Essigsäure auf Agglutinine beeinträchtigend einwirkt.

Die meisten Forscher haben eine Analogie zwischen der Bakterienagglutination und den durch Elektrolyten bisweilen auch durch Nichtelektrolyten bedingten Sedimenten der Kolloidsuspensionen anerkannt: ein Unterschied wurde nur im Einfluß der Alkali- und Erdalkalisalze beobachtet. In den letzten Jahren befaßte man sich nicht wenig mit der sogenannten Säureagglutination der Bakterien, besonders der Typhusbazillen. Nach Michaelis[3] soll das Koagulationsoptimum von denaturiertem Eiweiß mit dem isoelektrischen Punkte zusammenfallen, welcher bei schwachsaurer Reaktion von Eiweißlösungen entsteht. Was Bakterien anbelangt, so werden dieselben nur bei einem bestimmten Säuregrad gefällt, der aber für diverse Bakterienarten ungleich ist; infolgedessen soll nach Michaelis

[1] Näheres siehe bei Paltauf und Kraus im II., und bei Fornet im III. Band d. *Handb.* v. Kolle-Wassermann, 2. Aufl.

[2] *Centralbl. f. Bakteriol.* 1906. Bd. XLI. S. 760ff.

[3] *Deutsche med. Wochenschr.* 1911. S. 969 u. *Centralbl. f. Bakteriol.*



die Säureagglutination bei Differenzierung der Bakterienarten angewendet werden. Nach Beniasch[1] ist die Säureagglutination weder auf Säuren, noch auf Anionen, sondern allein auf H-Ionen zurückzuführen, und erfolgt dieselbe nur bei einer bestimmten Konzentration von H-Ionen (H): für Typhusbazillen beträgt deren Optima $= 4 \times 10^{-5}$. Die Gruppe Bac. enterid. befindet sich im Bereiche der gleichen Konzentration: Paratyphus A und B liegen in den gleichen Konzentrationsgrenzen der H-Ionen; auch lassen sich auf diesem Wege der Bac. diphtheriae vom Bac. pseudodiphtheriae und überhaupt die spezifischen Bakterien von den analogen nicht unterscheiden. Die Säureagglutination wird durch Salze unterdrückt.

In meinem Bestreben, einen möglichst hohen präzipitativ-agglutinativen Titer zu erlangen („pa"), habe ich weiter noch folgende Untersuchungen über den Einfluß von sauren und alkalischen Nährböden auf die Bakterieneigenschaften ausgeführt. Zu diesem Zweck bediente ich mich der genau nach der Madsenschen Skala titrierten Nährböden, und zwar der schwachsauren (+ 20°), der schwachalkalischen (— 20°), der alkalischen (— 60° und — 105°). Auf solchen Agarnährböden wurden B. typhi abdomin. und V. cholerae asiat. (Kultur Nr. 36) geimpft. Die Kultur dauerte 20 Stunden bei 37° C; nach vorangegangener Aussäung auf neutralen Nährböden 0° Madsen, wurden daraus Suspensionen hergestellt, dieselben zur Kontrolle auf 3 Stunden in den Brutofen gestellt und zuletzt mit hochagglutinierendem Choleraserum und Typhusserum agglutiniert in Verdünnung 1 zu 50 bis 1 zu 20000, d. h. weit über den Titer dieser Sera hinaus (vgl. Tab. VI).

Da es sich zeigte, daß ein Anstieg des Titers bis 1:20000 nur bei Anwendung von Bakteriensuspensionen aus sauren Nährböden erfolgte (+ 20 M.), so wurde nachträglich aus einer 2 tägigen Kultur eine Suspension dargestellt, um den höchsten Titer zu bestimmen. Es zeigte sich sodann, daß „pa" ausgesprochen positiv ist:

für Typhussuspension bei Serumverdünnung bis 1:200000!
für Cholerasuspension erhob sich „pa" nicht über 1:20000.

Sowohl die Erniedrigung des Titers bei Alkalinährböden, wie auch der Anstieg desselben waren ebenfalls mehr ausgesprochen für Typhusbazillen.

Aus den auf neutralen Nährböden geimpften Kulturen (0° M.) wurden nach 2 Stunden Emulsionen bereitet, um die Reversibilität des Phänomens zu bestimmen, d. h. zu ermitteln, ob die Erniedrigung und der Anstieg reversibel oder irreversibel sind. Die Einzelheiten und Resultate dieser Untersuchungsreihe sind in Tab. VI zusammengestellt.

[1] *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1912. Bd. XII. S. 368.

Wie bei den vorhergehenden, so hat sich auch bei diesen Untersuchungen gezeigt, daß die Sensibilisierung der Bakterien vermittelst Essigsäure Typhusbazillen stärker beeinflußt, als die Choleravibrionen, was Präzipitate und Anstieg des Präzipitationstiters betrifft.

Forschungen über Substitution von NaCl durch schwefelsaures Ammonium (Tabb. VII und VIII) beweisen, daß Suspensionen auch mit 5 prozentigem $(NH_4)_2SO_4$ dargestellt werden können, daß jedoch eine derartige Substitution weder den Reaktionsverlauf, noch die Titerhöhe beeinflussen würde.

Tabelle VI a.

„pa“ von Typhusbazillen. Bakteriensuspension aus 1 tägigen Kulturen auf den nach Madsen titrierten von + 20 bis — 105 Nährböden. Spezifisches Serum von immunisierten Tieren.

Titer „pa“	Skala v. M.				Reversibilität d. Phänom. aus d. Nährböden 0° M.: Passagen				(pro 1 ccm)
	+ 20	— 20	— 60	— 105	v. + 20 auf 0°	v. — 20 auf 0°	v. — 60 auf 0°	v. — 105 auf 0° M.	
1/50	+	+	+	+	+	+	+	+	In den 4 senkrechten Rubriken rechts „pa“ in den Typhusbazillensuspensionen von Nährböden 0° M., auf denen das Material v. sauren + 20° und von alkalischen Nährböden bis — 105° geimpft wurde.
1/100	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/200	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/500	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/1000	+	+	+	—	+	+	+	+	
1/2000	+	+	+	—	+	+	+	+	
1/5000	+	+	+	—	+	+	+	+	Resultat der Suspensionen von 0° = + 20° M.
1/10000	+	+	+	—	+	+	+	+	
1/20000	+	+	+	—	+	+	+	+	

Kontrollkulturen in 9 Probiergläsern ohne Serum — negativ.

Angesichts dessen, daß der höchste Titer in Suspensionen von schwachsauren Nährböden + 20° M. ($^1/_{20000}$) betragen hat, ergab eine nachträglich dargestellte „pa“ aus den gleichen 2 tägigen Nährböden einen Titer bis an die 1 : 200000!

B. typhi abdomin.	+ 20 M.
1/5000	+
1/10000	+
1/20000	+
1/50000	+
1/100000	+
1/200000	+

Tabelle VI b.

Cholera „pa" (ebenfalls pro 1 ccm). Suspensionen der V. cholerae (Kultur Nr. 36) von 1 tägigen Kulturen auf Nährböden, titriert von 20° bis — 105° M. Spezifisches Serum immunisierter Tiere. Rechts in der Tabelle — das Phänomen von Reversibilität: von den vorigen Nährböden wurde das Material auf neutrale Nährböden (0° M.) geimpft und davon Suspensionen dargestellt.

Titer „pa"	Skala v. Mads.				Reversibilität d. Phänom.				(pro 1 ccm)
	+ 20	− 20	− 60	− 105	v. + 20 auf 0°	v. − 20 auf 0°	v. − 60 auf 0°	v. − 105 auf 0°	
1/50	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/100	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/200	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/500	+	+	+	+	+	+	+	+	
1/1000	+	+	+	+	+	+	+	±	
1/2000	+	+	+	+	+	+	±	—	
1/10000	+	+	—	—	±	±	—	—	
1/20000	+	±	—	—	—	—	—	—	
1/50000	—	—	—	—	—	—	—	—	
1/100000	—	—	—	—	—	—	—	—	

Wir sehen also, daß der Anstieg des Choleratiters von sauren Nährböden zwar beträchtlich, jedoch weniger auffallend, als bei Typhussuspensionen ist; das gleiche bezieht sich auf das Reversibilitätsphänomen.

Eine ganze Reihe von Meiostagminbezeichnungen ist ausgeführt worden, um Unterschiede in Oberflächenspannungen der Präzipitinogene zu ermitteln, im Verhältnis zu denjenigen der Gemische, nach vorangegangener Verbindung der Präzipitinogene mit dem Präzipitin, wobei die Zeit derart berechnet wurde, daß die Reaktion jede zwei Stunden erfolgte, und zwar zwischen der ersten („Période d'impression" von Bordet) und der zweiten Präzipitationsperiode („Agglutination proprement dite" — eigentliche Agglutination).

Für einige dieser Versuche wurden Antigene nach der Methode von Ascoli dargestellt. Die Unterschiede zwischen zwei Bezeichnungen sind so gering und unbeständig, ja des öfteren geradezu ganz widersprechend gefunden worden, daß sich aus denselben keine weitergehenden Schlußfolgerungen ziehen lassen, um die Meinung von Pauli zu unterstützen, laut welcher sowohl bei Kolloidpräzipitation, als auch bei Bakterienagglutination die Phänomene auf die Änderungen der Oberflächenspannung



zurückzuführen sind. Es sei hier angedeutet, daß die meisten eine Erläuterung des Präzipitationsphänomens anstrebenden Theorien berücksichtigten: die Abhängigkeit der Kolloide von den Salzen, die auf Säuren und Alkalien, wie auch auf Metalle zurückzuführenden Adsorptionserscheinungen, die Änderungen der Oberflächenspannung oder der Viskosität (Pauli); doch zeigen diese Befunde keine genaue Analogie weder zur gegenseitigen Reaktion zweier Eiweißkörper, die gegenseitig spezifisch sind und bei Gegenwart von Salzen Niederschläge geben, noch zum Ausbleiben von Niederschlägen in den Fällen, wo einer dieser Körper dem anderen gegenüber nichtspezifisch gewesen ist. Nach den neueren Forschungen von Pribram weisen die Bakteriensuspensionen eine Emulsionsbeschaffenheit auf, welche unter dem Einfluß von spezifischem agglutinierenden Serum einen den Kolloiden eigenen, suspensoiden Charakter erhält.

Tabelle VII.
Präzipitate ohne spez. Sera.

In Schwefelamm. von Konzentration:	B. typhi abdom.	V. cholerae asiat.
76 %	+	+
38	+	+
19	±	±
9·5	—	—
4·75	—	—
2·38	—	—
1·19	—	—
0·59	—	—

Kultur Nr. 21.

„Pä“: f. Typhusbazillen- und Choleravibrionensuspensionen in Schwefelammonium vom Sättigungsgrade 19 % und 9·5 %; hochagglutinierende spez. Sera in Verdünnung 1 : 50 bis 1 : 200000. Jede Probe ausgeführt in 10 Probiergläsern und 2 Kontrollen.

Konzentr. v. 19 % $(NH_4)_2SO_4$ Suspensionen: 1 ccm
B. typhi + Typhusserum . . . . „pa“ = 1 : 1000
V. cholerae 21 + Choleraserum . . . . „ = 1 : 2000

Kontrollen ohne Niederschlag.

Konzentr. v. 9·5 % $(NH_4)_2SO_4$ Suspensionen: 1 ccm
B. typhi + Typhusserum . . . . „pa“ = 1 : 1000
V. cholerae 21 + Choleraserum . . . . „ = 1 : 2000
(der gleiche Titer wurde in phys. NaCl-Lösung erhalten).



Serum eines Typhuskranken (4. Woche) + Suspension in 20%igem Ammoniumsulfat.

	B. typhi abdom.		B. paratyphi B.
1/50	+	d. gleiche Resultat i. gewöhnl. phys. NaCl-Lös.	+ +
1/100	+		+ +
1/200	+		+ +
Kontrolle ohne Serum	—		+ + (ohne Serum!)

Ich verzichte darauf, eine ganze Reihe von Theorien anzuführen, welche auseinanderzusetzen bezwecken, daß die Agglutination eine ausgesprochen kolloide Reaktion ist, und die Bildung spezifischer Präzipitate sowohl auf die Oberflächenspannung, wie auch auf Änderungen der Lösungskonzentration zurückzuführen ist (bakterielle Eiweißsuspensionen gehören zu hydrophilen oder lyophilen Kolloiden).

Zuletzt habe ich bei der letzten Untersuchungsreihe beobachten können: daß eine 1 stündige Inaktivation der Suspensionen bei 56 bis 64° die Titerhöhe der „pa" begünstigt, ein Komplementzusatz auf dieselben nur schwach einwirkt, und das Erwärmen des Serums gar keinen Einfluß übt.[1]

Tabelle VIII.

Physikalische Änderungen in serumlosen Bakteriensuspensionen und mit Zusatz von Serum in den Grenzen von „pa". V. cholerae asiat. + Choleraserum (Verdünnung 1 : 1000).

Meiostagmische Reaktion von Ascoli mit Hilfe des Stalagmometers (pro 1 ccm).

Konzentr. d. $(NH_4)_2SO_4$-Lösung	Lösung v. Schwefelamm. + Bakterien (ohne Serum)	Bakter.-Suspens. i. Schwefelamm. + Serum (2 St. im Thermostat)	Anstieg (im Stalagmometer)
5%	17·0	18·2	1·2
10	17·1	18·3	1·2
15	17·5	18·2	0·7
20	18·5	19·1	0·6
25	17·5	19·0	1·5
30	17·6	19·6	2·0
35	18·0	19·6	1·6
40	17·7	21·2	3·5

[1] Vergleiche C. Moreschi, Beschleunigung und Verstärkung der Bakterienagglutination durch Antieiweißsera. *Centralbl. f. Bakteriol.* 1907. Bd. XLVI. S. 456.



Kontrollen ohne Spontansedimente nur in den 5- und 10 prozentigen Lösungen.

Bestimmung des elektrischen Leitungsvermögens der Suspension von Typhusbazillen in 5⁰/₀iger $(NH_4)_2SO_4$-Lösung (bei vergleichendem Widerstand = 80 Ohm):

1. 5⁰/₀ige Lösung	79·4 Ohm		
2. Typhussuspension in 5⁰/₀iger Lösung	79·9 „	Leitung. i. mittl. =0·00107
3. „ + agglutin. Serum 1:500	79·5 „	
4. „ + Krankenserum 1:60	79·5 „	
5. „ + Krankenserum 1:500	79·7 „	

0·85⁰/₀ige NaCl-Lösung (vergleichender Widerstand von 70 Ohm):

1. bakterienlose 0·85⁰/₀ige Lösung	76·5 Ohm	
2. Typhussuspensionen	77·3 „	Leitung. i. mittl. =0·00174
3. „ + agglut. Serum 1:500	77·5 „	
4. „ + Krankenserum 1:60	77·7 „	
5. „ + Krankenserum 1:500	77·7 „	

2·55⁰/₀ige NaCl-Lösung (vergleichender Widerstand 80 Ohm):

1. Lösung allein 2·55⁰/₀	79·4 Ohm	
2. mit Bakteriensuspension	79·7 „	Leitung. =0·00126
3. „ „ + agglut. Serum 1:500	79·6 „	
4. „ „ + Krankenserum 1:60	79·8 „	
5. „ „ + agglut. Serum 1:500	79·5 „	

Tabelle IX a.[1]

Meiostagminreaktion von Ascoli. Einfluß der Verbindungen von Agglutininen mit komplementhaltenden oder komplementlosen Agglutinogenen auf die Oberflächenspannung.

Hochagglutinierendes Typhusserum.

Typhusser., verd. 1:20	Typhusser. + 24 std. Typhusantig. (Ascoli)	Typhusser. + 24 std. Typhusantig. + Komplem.	Erwärmt. Typhusser. + 24 std. Typhusantig. + Komplem.	Typhusser. + Cholera-antigen	Typhusser. + Cholera-antigen + Komplem.
− 0·5	+ 0·6	+ 0·9	+ 1·0	+ 1·4	+ 0·6
− 0·5	+ 0·5	+ 0·6	− 0·2	+ 0·5	+ 0·5
− 0·2	+ 0·5	− 1·0		− 0·4	+ 1·5
+ 0·3	− 0·5	+ 0·3			
	+ 0·3				

[1] Frl. K. Sterling ist mir bei der Ausführung der Meiostagminreaktion behilflich gewesen (Tabb. VII, IXa, IXb).

Hochagglutinierendes Choleraserum.

Choleraser., verd. 1:20	Choleraser. + 24 std. Cholera-antigen	Choleraser. + 24 std. Choleraantig. + Komplem.	Erwärmt. Choleraser. + 24 std. Choleraantig.	Erwärmt. Choleraser. + 24 std. Choleraantig. + Komplem	Choleraser. + 24 std. Typhusantig.	Choleraser. + Typhus-antigen + Komplem.	Erwärmt. Choleraser. + Typhus-antigen + Komplem.
+ 0·3	+ 2·1	+ 1·6	+ 1·4	+ 0·4	+ 0·3	+ 0·3	+ 0·1
	− 0·7	+ 1·5		0	− 1·0	0	0
	0	+ 0·4			− 0·4		

Tabelle IXb.

Änderungen der Oberflächenspannung.

	vor Erwärmg.	n. 2 Std. b. 37° C
Normales Menschenserum A	41	40
Serumkomplement d. Meerschweinchens 1	39	39·2
Serumkomplement d. Meerschweinchens 2	39·2	39·2
Destilliertes Wasser	39·4	39·4
Normales Tierserum 1:20	17·2	17·2
„ „ + Komplement 1 āā	17·0	17·2
„ „ „ 4:2	17·2	17·0
Normales Menschenserum B 1:20	17·5	17·5
Tier. Typhusserum 1:20	17·2	17·5
Normales Menschenserum C 1:20	17·0	17·3
Serum e. TBc-Meerschwein. 1:20	41·0	—
TBc-Serum + TBc-Antigen	43·0	43·6
TBc-Serum + Normalorgane	42·1	42·2
TBc-Serum + TBc-Antigen + Komplement	42·3	42·0
TBc-Serum + Normalorgane + Komplement	41·8	41·0
Normalserum A + Normalorgane	41·5	41·7
Normalserum A + TBc-Antigen	42·1	42·2
Normalserum A + Normalorgane + Komplement	41·1	41·1
Normalserum A + TBc-Antigen + Komplement	42·4	43·2
TBc-Serum 1:20 (menschl.)	38·8	39·5
„ + Normalantigen (org.)	40·5	40·5
„ + Normalorgane + Komplement	40·5	40·7
„ + TBc-Antigen + Komplement	40·8	40·8
Tier. Typhusserum A, Typhusserum + norm. Menschenserum āā	17·4	17·3
„ „ „ + „ „ 2:1·5	17·5	17·5
„ „ „ + „ „ 2·5:1	17·5	17·5
„ „ „ + „ „ 3:0·5	17·5	17·5
„ „ „ + „ „ aa — norm. Antigen	18·3	18·5



Tabelle IXb (Fortsetzung).

	vor Erwärmg.	n. 2 Std. b. 37° C
Tier. Typhusserum A, Typhusserum + norm. Menschenserum — Typhusantigen	17·5	17·2
„ „ „ + norm. Menschenserum — Typhusantigen	17·2	18·0
„ „ „ + norm. Menschenserum — Typhusant. (4 Std.)		
„ „ „ + norm. Menschenserum — Alkoh., Typhusant.	17·5	17·5
„ „ „ + norm. Menschenserum — Alkoh., Typhusant. (4 Std.)	17·2	17·5
„ Typhusserum B 1 : 20	18	17·5
„ „ + spez. Antigen (24 Std.)	17·4	18·0
„ Typhusserum + spez. Antigen (4 Std.)	17·3	17·8
„ „ + Antigen aus den Normalorganen	18·0	18·5
„ „ + Normalantigen + Komplement	18·0	18·0
„ „ + Komplement (āā) + spez. Antigen (24 Std.)	17·5	18·4
„ „ + „ (2 : 7) + spez. Antigen	17·5	17·8
„ „ + „ (3 : 6) + „ „	17·3	17·5
„ „ + „ (4 : 5) + „ „	17·7	18·8
„ „ + „ (aa) + „ „ (4 Std.)	17·5	17·5
Komplement allein	17·2	17·4
Tier. Typhusserum C 1 : 20	17·5	17·3
„ „ + Typhusantigen (1 : 5) 24 Std.	17·5	17·8
„ „ + „ (āā) 24 Std.	18·5	19·0
„ „ + konzentr. Typhusantigen (aa) 24 Std.	20·2	20·2
„ „ + Komplement āā + Typhusantig. āā 24 Std.	17·9	18·5
„ „ + Komplement aa + Normalantigen 24 Std.	18·0	18·8
„ „ + Komplement aa + Normalantigenkonzentr.	19·0	19·5
„ Typhusserum B (agglutin.)		
„ „ + Typhusantigen aa 24 Std.	19·5	18·0
„ „ + Antigen 24 Std. + Komplement	18·1	18·0
„ „ + Choleraantigen	17·2	18·6
„ „ + Choleraantigen + Komplement	18·2	18·8
„ Choleraserum (agglutin.)		
„ „ + Choleraantigen aa 24 Std.	20·5	22·6
„ „ + „ + Komplement	19·0	20·6
„ „ + Typhusantigen aa 24 Std.	21·2	21·5
„ „ + „ + Komplement	18·8	19·1
Agglutin. Typhusserum, verd. 1 : 20	17·6	17·9
„ „ + Typhusantigen aa 24 Std.	18·7	19·0
„ „ + „ + Komplement	18·2	18·5
„ „ + Choleraantigen aa 24 Std.	19·5	21·0
„ „ + „ + Komplement	18·5	18·5



Tabelle X.[1]

Komplementieren der Agglutinine und Präzipitine mit Normalserum (Agglutination pro 1 ccm).

1^h Therm. 37°	2^h ohne Therm.	Nacht ohne Therm.
Cholerakultur Nr. 36 1 : 4000		
Agglutin. Präzipit. ohne Komplement	1 : 5000	1 : 10000
„ „ + Komplement	1 : 10000	—
Cholerakultur Nr. 37 1 : 4000		
Agglutin. Präzipit. ohne Komplement	1 : 10000	—
„ „ + Komplement 1 : 10000	1 : 10000	—
B. typhi abdom.	14 Std. i. Brutofen	
Agglutin. Präzipit. ohne Komplement (hochaggl. Serum) .	1 : 5000	
„ „ + Komplement	1 : 20000	
mit Typhussuspension:	16^h	30^h Therm.
Serum v. Typhuskranken	1 : 500	1 : 500
„ „ „ + Komplement	1 : 1000	1 : 1000
„ „ „ erwärmt 1^h b. 56°	1 : 1000	1 : 1000
„ „ „ „ 1^h „ 56° + Komplement	1 : 3000	1 : 5000
Serum v. Typhuskranken	1 : 200	1 : 500
„ „ „ + Komplement	1 : 500	1 : 500
Suspension, erwärmt 1^h b. 56° + Komplement	1 : 20000	1 : 20000
„ „ 1^h „ 56° ohne Komplement	1 : 200	1 : 500
	16^h	24^h
Serum v. Typhuskranken	1 : 100	—
„ „ „ + Komplement	1 : 200	—
„ „ „ inaktiviert 1^h b. 56°	1 : 200	—
„ „ „ „ 1^h „ 56° + Komplem. .	1 : 200	
Emuls., erwärmt 1^h 56—64°	geringer Niederschlag	1 : 500
„ „ 1^h 56—64° + Komplement		1 : 1000
„ „ 1^h 56—64° + erwärmt. Serum		1 : 500
inakt. Emuls. + inakt. Serum + Komplement		1 : 1000
	24^h i. Therm.	
Reakt. v. Widal (23 Kr.-Tg.)	1 : 50	
Krankenser. + Emuls. + Komplement	1 : 100	
„ „ + Komplement inakt. 58°	1 : 100	
„ „ + Komplement; Serum erwärmt 58° .	1 : 50	
„ „ + aggl. Serum 1/10000	1 : 50	

[1] Bei Ausführung der in Tabelle X zusammengestellten Untersuchungen, sowie beim Sammeln des Krankenblutes in den Krankenhäusern leistete mir mein Mitarbeiter, Herr Leon Szereszewski, gefl. Hilfe.

Tabelle X (Fortsetzung).

	36^h i. Therm.	
Reakt. v. Widal (13 Kr.-Tg.)	1 : 200	Sedimente gering ohne Präzipitat.
Krankenser. + Emuls. + Komplement	1 : 500	
„ „ + erwärmt 1^h b. 58°	1 : 500	
„ „ + Kompl.; Serum erwärmt b. 58°	1 : 500	
„ „ + Kompl. + Serum agglut. 1/10000[1]	1 : 1000	
	16^h	36^h Therm.
Reakt. v. Widal (16 Tg.)	1 : 200	1 : 500
Krankenser. + Emuls. + Komplement	1 : 500	1 : 1000
„ „ + aggl. Typhusserum 1/10000[1]	1 : 100!	1 : 100!
	24^h	36^h
Reakt. v. Widal (19 Kr.-Tg.)	1 : 100	1 : 100
Krankenser. + Emuls. + Komplement	1 : 200	1 : 200
„ „ + aggl. Typhusserum 1/10000[1]	1 : 100!	1 : 100!
	24^h	
Reakt. v. Widal (14 Kr.-Tg.)	—	
„ „ „ + Komplement	1 : 100	
„ „ „ + inakt. Typhussuspension 1^h 56—64°	1 : 200	
„ „ „ + inakt. Komplement	1 : 100	
	16^h	24^h Therm.
Reakt. v. Widal (31 Tg.)	1 : 50	1 : 50
„ „ „ + Komplement	1 : 100	1 : 100
„ „ „ + Komplement (inaktiv. Serum)	—	—
„ „ „ + inakt. Komplement	1 : 50	1 : 50

Schlußfolgerungen.

1. Das Bestreben, einen Anstieg vom Präzipitations- und Agglutinationstiter zu erlangen, bezweckt, eine solche Änderung der Untersuchungsmethode herbeizuführen, welche es ermöglichen würde, spezifische Präzipitine und Agglutinine im Blutserum (frühe Stadien von Typhus, Tuberkulose), in den Krankensekreten und überhaupt bei sämtlichen pathologischen Zuständen zu ermitteln, bei denen negative Resultate der Agglutination und Präzipitation auf einen zu geringen Antikörpergehalt zurückgeführt werden, welcher in quantitativer Beziehung höheren Verdünnungen der spezifischen Sera oberhalb deren Titer entspricht.

2. Ein Anstieg des Agglutinationstiters von Typhus- und Cholerabazillen ist zu bewirken durch gleichmäßige Vergrößerung von Serum und Suspensionsmenge von 3 bis 5 bis 10mal, jedoch in der Weise, daß

[1] Der Zusatz von hochagglut. Typhusserum über Titer (1/10000) hat den Zweck, die Bakterienemulsion zu sensibilisieren: die Ergebnisse waren negativ.

der Verdünnungsgrad des Serums und das gegenseitige Verhältnis sämtlicher Bestandteile dabei ungeändert bleibt. Wenn z. B. die Widalsche Reaktion negativ ist, so kann das Serum in beliebiger Weise verdünnt werden, und zwar im Verhältnis von 1 : 100, oder 1 : 1000 und auch darüber, und von einer jeden dieser Verdünnungen sodann eine Agglutination pro 3 bis 5 oder mehr (bis 10 ccm) ausgeführt werden.

3. Bei Titerermittelung ist die Menge der gebrauchten Substanzen zu berücksichtigen, oder anders gesagt, muß dabei nicht allein der Verdünnungsgrad des Serums, sondern auch das Gemischvolumen angegeben werden (1, 3, 5 ccm u. dgl.).

4. Bei Bestimmung von Präzipitation und Agglutination in größeren Flüssigkeitsmengen sind die Kontrollproben mit in Rechnung zu ziehen: z. B. in dem einen Probierglas nur die Suspension allein, im zweiten — Serum des Kranken, Suspension heterogener Bakterien (s. Tabb. I u. II: Vermengen von Choleraserum mit Typhussuspensionen und vice versa).

5. Ein sehr auffallender Anstieg des „pa"-Titers kann durch Bakterienkulturen erreicht werden, besonders durch Typhusbazillen auf Nährböden von — 20° C und + 20° Madsen; bei solchen Proben muß der Aziditäts- und Alkalinitätsgrad des Nährbodens ganz genau angegeben werden: Bezeichnungen wie „sauer", „alkalisch" u. dgl. sind dabei unzureichend.

6. Ein Titeranstieg kann ebenfalls durch Zusatz von geringen Mengen 5 bis 10 prozentiger Essigsäure erzielt werden, z. B. 1 Tropfen pro 1 ccm Suspension, insofern die NaCl-Konzentration derjenigen der physiologischen Kochsalzlösung (0·85 Prozent) oder einer zwei- und dreifachen entspricht (2·55 Prozent). Der geringste Zusatz dagegen von $CH_3 . COOH$ zu den stärker konzentrierten Salzlösungen unterdrückt das Phänomen von „pa" und erniedrigt den Titer.

7. Ein Zusatz stärkerer Konzentrationen von $CH_3 . COOH$ muß unterlassen werden, wenn die gegebene Reaktion nicht völlig unterdrückt werden soll. Auch dürfen zwei verschiedene Methoden nicht vereinigt werden, um einen möglichst hohen Titer zu erhalten, weil dabei spontane Niederschläge ohne Beteiligung des Serums erfolgen könnten; z. B. eine Typhussuspension von Nährböden + 20° Madsen darf mit $CH_3 \cdot COOH$ nicht vermengt werden, da sich dabei nicht-spezifische Sedimente bilden.

8. Konzentration der Salze über 1·70 Prozent oder Substitution von NaCl durch $(NH_4)_2 \cdot SO_4$ und durch andere Salze ist als allgemeine Methode nicht zu empfehlen, obschon diese Vorgangsweise wohl einen Anstieg des „pa"-Titers in bezug auf einzelne Bakterienarten (z. B. einen der Cholerastämme) zeigen mag.



9. Obgleich die Ringprobe positive Resultate ergibt, darf sie dennoch für praktische Agglutinationszwecke nicht empfohlen werden, in Erwägung der methodischen Schwierigkeiten; das gleiche bezieht sich auf die Proben mit ausgetrockneten Bakterienpräparaten.

10. Ein Anstieg von „pa"-Titer kann ebenfalls durch Erwärmen der Bakteriensuspensionen bis 56° und nicht über 64° C herbeigeführt werden; dagegen weder das Erwärmen der Sera, noch das Komplementieren mit frischem Serum vermag in dieser Richtung einen meßbaren Einfluß zu üben, außer daß in den niedrigeren Verdünnungen die Präzipitate vermehrt werden, und die Wirkung der sogenannten Hemmungszone unterdrückt wird.

11. Die bei antitoxischen Sera angewendete Konzentration darf zur Vergrößerung von Agglutininen und Präzipitinen nicht benutzt werden.

12. Unter dem Einfluß des Serums sowohl von kranken, wie von immunisierten Tieren in Verbindung mit entsprechender Bakteriensuspension (nicht allein mit dem Filtrat der letzteren) erfolgen beide Phänomene parallel in einen und denselben Proben — die Agglutination und die Präzipitation, wobei die Präzipitationssedimente 10 bis 20 mal größer sind als die bakteriellen. Da bei der Agglutination der Titer höher als bei der Präzipitation ist, so können wir bakterielle Niederschläge nur in hohen Verdünnungen erhalten.

13. Mit Hilfe der vorgeführten Methoden kann ein Anstieg vom präzipitativ-agglutinativen Titer der verschiedenen Bakterienarten erzielt werden, obwohl nicht in einem für alle gleichen Grade; von den bereits untersuchten läßt sich der agglutinative und präzipitative Titer der Typhusbazillen am beträchtlichsten steigern, weit schwächer dagegen derjenige vom V. cholerae (Bac. coli com. — negativ).

In der vorliegenden Arbeit stellte ich mir vor allem zur Aufgabe die Bearbeitung einer den „Titeranstieg" bezweckenden Methode; doch entscheidet sie keineswegs, inwiefern diese Methoden in der ärztlichen Klinik praktische Anwendung finden könnten.



Die Seuche des Thukydides (Typhus exanthematicus).

Von

Dr. med. et phil. **Friederich Kanngiesser,**
Privatdozent an der Universität zu Neuchâtel.

(Hierzu Taf. I.

Deimos, Phobos und L(o)imos sind die Trabanten des Mars, und der *λοιμὸς κατ' ἐξοχὴν* ist der *λοιμὸς τῶν πολέμων*: der Kriegs- und Hungertyphus, der Typhus exanthematicus. Die Größe seiner sozialen, politischen und medizinischen Bedeutung offenbaren u. a. ein paar Notizen aus der letzten großen serbischen Epidemie. So schrieb Dr. med. van Tienhoven, der bis Mitte März 1915 dort tätig war, im Nieuwe Rotterdamsche Courant, desgleichen in der Reforma nuova u. a. „Die furchtbarste unter den Seuchen ist der Flecktyphus. Vor dem Kriege kam dieses Fieber in Serbien auch zuweilen vor: die Sterblichkeit betrug dann gewöhnlich 5 bis 6 Prozent. Jetzt ist sie auf 60 Prozent gestiegen.[1] Das ganze Land ist ein riesiger Totenacker." Mario Bassini schrieb in einem Brief an die Turiner Stampa: „Im März soll die Sterblichkeit 70 Prozent erreicht haben, und die Zahl der Todesfälle in Nisch auf etwa 200 in 24 Stunden gestiegen sein. Im ‚Lazarett am Schädeltor' waren die Betten — elende Lagerstätten ohne Wäsche und Kissen — zuerst mit je zwei Kranken belegt; dann wurden immer zwei zusammengestellt, damit man in zwei Betten fünf Kranke legen konnte. Und es kam vor, wenn einer der fünf starb, daß er zwischen den anderen hervorgezogen und unter das Bett gelegt wurde, bis er zum Begräbnis abgeholt werden konnte. Sein Platz, der von seinem Todes-

[1] Zeguras gibt in der *griech. ärztl. Zeitschr. Jatriki Proodos* 1915, S. 183 eine Mortalität von sogar 80 Prozent an. K.



kampf noch warm war, wurde sofort von einem der Kranken eingenommen, die auf Aufnahme in das Lazarett warteten.... Wieviel Tote? Wer zählt die schwarzen Fahnen, die längs der Straßen an den Fenstern der Häuser als düstere Zeichen eines Todesfalles hängen?" Die Morning Post meldete: „Hügel, die bis jetzt kahl waren, sind mit hunderten von Kreuzen bedeckt. Ganze serbische Dörfer sind ausgestorben. Ein Dorf mit 2000 Einwohnern bei Skoplje ist völlig verschwunden. Hundert von dreihundertundsechzig Ärzten sind gestorben." Sir T. Lipton erklärte (März 1915), daß die Hospitäler in ganz Serbien mit Fleckfieberkranken überfüllt seien: „In Nisch, das sonst höchstens 20000 Einwohner hat, seien jetzt 100000 Menschen zusammengedrängt. An einem Tage waren in Nisch beinahe 300 Tote. Typhuskarren durchrollen die Stadt, auf denen Menschen liegen, die im Fieber irre reden." Am klassischsten aber ist das Seuchenelend des Typhus exanthematicus von Thukydides beschrieben worden. Wenn ich meiner Übersetzung der betreffenden Stellen dieses Autors einige Notizen über das klinische Bild dieser Infektionskrankheit voranschicke, so bitte ich, diese Zeilen ebenso wie die dann nachfolgenden Anmerkungen lediglich als einen Kommentar zu der meisterhaften Schilderung des großen athenischen Historikers zu betrachten.

Das klinische Bild des Typhus exanthematicus.

Synonyme: Fleckfieber, Kriegstyphus, Petechialtyphus, Schiffsfieber, Lazarettfieber, Hospitalfieber, Nervenfieber, hitziges Hauptweh, Dysenterietyphus, Kriegspest, Hungertyphus, Kerkertyphus, Faulfieber, Soldatenfieber, Feldfieber, österreichische, ungarische, cyprische, griechische, welsche, hessische, pfälzische, Mansfeldische Seuche usw., französischer und englischer „typhus". Die Krankheit wird leider diagnostisch wie sprachlich vielfach mit dem Abdominaltyphus verwechselt.

Geschichte. Die Seuche des Thukydides. Der Dreißigjährige Krieg. Der Türkenkrieg. Der Siebenjährige Krieg. Der Rückzug der Napoleonischen Armee aus Rußland durch Deutschland. Der Krimkrieg. Der amerikanische Sezessionskrieg. Der russisch-türkische Krieg. Der Balkankrieg. Der Krieg 1914/16.

Ätiologie. Der Kriegstyphus wird nicht direkt, sondern durch die Kleiderläuse übertragen (Nicolle). Doch auch für die alte Theorie der Luft- bzw. Tröpfcheninfektion werden nach wie vor noch Stimmen laut. Als Erreger vermutet man irgendeinen Mikroorganismus. Die Inkubation beträgt wenige Tage, eventuell ein paar Wochen.

Prophylaxis. Rechtzeitige Erkennung der Krankheit. Isolierung



der Kranken. Fernhalten der Kleiderläuse aus Hospitälern und Lazaretten. Entlausungsanstalten („Lausoleum“). Abwaschen (eventuell Rasieren) der Verdächtigen und Kranken auf isoliertem Platz. Dampfdesinfektion der Kleider und infizierten Zimmer zwecks Vernichtung auch der Nisse, da die zweite Läusegeneration ebenfalls als infektiös gilt. Kleiderwechsel. Anlegen der desinfizierten oder reinen Kleider auf anderem Platz. Sowohl zum Fernhalten wie zum Abtöten der Läuse sind ungemein zahlreiche Mittel empfohlen worden, die entweder überhaupt keine Wirkung oder schädliche Nebenwirkungen haben. Man muß schon mit Anosmie begabt sein, wenn man die diversen ätherischen Öle, gegen die die Haut meist mit Ekzemen (vgl. Fenchelöl) reagiert, erträgt, oder eine besonders starke Konstitution haben, wenn man auf die Schwefelbepuderung nicht mit Durchfällen oder auf die Quecksilberschmiere nicht mit heftiger Mundentzündung reagiert. Indem ich mich darauf beschränke betreffs der „Läuseplage und ihre Bekämpfung“ auf das Büchlein von Polizeiarzt a. D. Dr. H. Dreuw[1] zu verweisen, möchte ich nicht unbetont lassen, daß Krieg und Läuseplage derart verschwistert sind, daß eine wirksame, erfolgreiche Bekämpfung dieses Ungeziefers nur durch den Frieden erreichbar ist. Zur persönlichen Prophylaxis der bei der Flecktyphustherapie stets besonders gefährdeten Wärter und Ärzte sei vermerkt, daß man durch Besprengen der Kleider mit Anisöl oder mit Kresolpuder die Läuse fernzuhalten glaubt und durch Gummihandschuhe und Gummireifen über Ärmel und Fußgelenke, eventuell auch durch Tragen seidener Unterwäsche, die die Kleiderläuse nicht lieben, dieselben vom Körper einigermaßen fernzuhalten vermag. Falls möglich, verwende man in den Fleckfieberlazaretten nur solche Medizinalpersonen, die die Krankheit schon einmal überstanden haben, da diese meist gegen eine Neuansteckung bzw. deren tödliche Folge geschützt zu sein pflegen.

Beginn der Erkrankung. Allmählich oder plötzlich. Heftige Kopfschmerzen. Schüttelfrost. Bindehautentzündung. Gerötetes (eventuell gedunsenes) Gesicht. Angina: Rötung, selten Exanthem im Rachen. Schnupfen. Erbrechen. Mattigkeit. Gliederreißen.

Diagnose. Die Schwierigkeit der Fleckfieberdiagnose, so es sich um die ersten oder um sporadische Fälle handelt, wird allgemein betont. Auch durch einen verschiedenen Genius epidemicus loci et individui, desgleichen durch Komplikationen und Mischinfektionen ist es oft schwer, die Diagnose sicher zu stellen. So kommt es, daß das Fleckfieber recht oft unter falscher Flagge: wie Gastroenteritis, Masern, Typhus abdomi-

[1] Berlin, Fischers Mediz. Buchh. 1915.



nalis, Blutvergiftung usw. segelte, zumal den meisten Ärzten die Krankheit höchstens vom Hörensagen her bekannt war oder ist. Zur Diagnose sei bemerkt, daß schon am 2. Tag rote, später livide (sogenannte Gränzsche) Fleckchen auf der Schleimhaut des weichen Gaumens zu sehen sind. Zwischen dem dritten und sechsten Tag erscheint zunächst an der Brust-Bauchgrenze ein stecknadelkopf- bis linsengroßer fleckiger Ausschlag; derselbe ist zuerst rosa, wird aber allmählich dunkler, infolge einer durch Gefäßveränderung bedingten venösen Stauung cyanotisch und petechiös, um in der Genesung braune Pigmentfleckchen als Reste der Blutzersetzung eine Zeitlang zurückzulassen. Die Roseolen sind zunächst nicht, später manchmal, infolge Infiltrat, leicht erhaben; auch morbillo-papulöser, seltener bläschenförmiger Ausschlag wird beobachtet. Der Ausschlag, der in manchen Fällen fehlt, kann den ganzen Körper überziehen. Auf der Höhe der Erkrankung zeigt der Ausschlag kleine rote verschwommen begrenzte, rundliche oder ovale Fleckchen, die von einem lividen (violetten), verschwommen begrenzten Hof umgeben sind. Die blau durchschimmernde Hautmarmorierung, das bunte meist petechiös sich verändernde — und dadurch von den Masern zu unterscheidende — Ausschlagsbild und die fieberhaft gerötete Haut geben der Krankheit ein unheimlich düsteres Aussehen. Während beim Abdominaltyphus die Roseolen scharf begrenzt sind und auf Druck verschwinden, sind sie beim Fleckfieber verschwommen und nicht wegdrückbar. Übrigens tritt beim gewöhnlichen Typhus der Ausschlag meist erst in der zweiten Woche ein. Auch ist die Pulsfrequenz beim Bauchtyphus meist unter, beim Flecktyphus meist über 100. Infolge der parasitenzerstochenen und daher ekzematösen Haut vieler Kriegstyphuskranken ist übrigens das Ausschlagsbild oft recht undeutlich. Die Diagnose muß sich eben auf den Gesamteindruck mehrerer Fälle stützen, um ziemlich sicher zu sein. Jedenfalls sind die neuerdings beachteten mikroskopischen Befunde an den Gefäßen exzidierter Roseolen nicht pathognostisch, wie ja auch die makroskopische Nekrotomie mit ihren Organhyperämien keinen einigermaßen charakteristischen Befund ergibt.

Symptomatologisch sei noch vermerkt: Katarrh der Mundhöhle und des Rachens. Zunge trocken, rissig, eventuell blutend, mit braunschwarzen, fuliginösem Belag oder lebhaft und gleichmäßig lackrot. Trockener Husten. Heiserkeit. Febris continua (etwa 40°) mit geringen Schwankungen und kritischer Lösung innerhalb 48 Stunden. Dyspnoe mit vertiefter Atmung. Bronchitis. Gelbes Sputum. Singultus. Nasenbluten. Schwerhörigkeit. Ohrensausen. Vertigo. Jaktationen. Sehnenhüpfen. Fieberdelirien (Irreden, Tobsuchtsanfälle!). Zuweilen Milzschwellung. Leib-, Kreuz-, Glieder- und Wadenschmerzen. Albu-



minurie. Stuhl normal, angehalten oder — und zwar sehr häufig, in Lehrbüchern leider als „typisch fehlend" vermerkt — Diarrhöen. Zittern. Durst. Schlaflosigkeit. Unruhe.

Komplikationen. Bronchopneumonie. Decubitusgeschwüre. Gangrän (Zehen, Finger, Ohrmuscheln, Penis, Skrotum). Hämorrhagische Diathese. Eitrige Parotitis. Otitis media. Erkrankungen der Kornea, der Iris, des Glaskörpers, der Retina und des Sehnerven. Komplikationen mit Influenza, Abdominaltyphus, Rekurrens, Dysenterie und Cholera.

Prognose. In etwa 90 Prozent der Fälle Heilung. Die Heilung erfolgt, indem gegen Ende der Continua feinblättrige, oberflächliche Hautabschuppung einsetzt, meist kritisch. Oft schon am zehnten Tag, meist gegen Ende der zweiten Krankheitswoche pflegen die Kranken das Bett zu verlassen, doch zieht sich die völlige Genesung infolge von großer Schwäche oft sehr, doch selten über die 8. Woche hinaus. In etwa 10 Prozent der Fälle durch Herzinsuffizienz Exitus letalis. Der Tod erfolgt zwischen dem 2. und 38. Tage, meist am 9. oder 10. Tage der Krankheit.

Therapie. Kühle Bäder oder kalte Abreibungen; im übrigen symptomatisch. Mundpflege. Gegen den Kopfschmerz Eisbeutel, eventuell Aspirin oder Antipyrin, auch gegen das Beklemmungsgefühl. Gegen die Schlaflosigkeit, Unruhe und Delirien: Sedativa z. B. Bromural oder — mit Vorsicht — Veronal. Gegen etwaiges Schlucksern warme Haferschleimsuppe. Wegen des Delirs seitliche Bettbretter und guter Wachdienst durch kräftige Wärter. Verhütung des Decubitus (Umlagern, bei beginnender Rötung Waschen der gefährdeten Stellen mit Alkohol oder Einreiben mit Zinksalbe). Bei drohender Gangrän wechselndes Eintauchen der befallenen Partien in abwechselnd kaltem und warmem Wasser, eventuell Amputation. Bei Collaps heiße Ganzpackungen und Wärmeflaschen. Von der gefährlichen, teueren und wertlosen Salvarsanspritzerei[1] nehme man Abstand.

Literatur: Bücher oder Abhandlungen und Vorträge von Amrhein, H. Aronson, L. Arzt, Becker, Bonhoff, J. Bory, H. Curschmann, K. Dehio, L. Detre, C. Dietsch, E. Ebstein, Fahr, Fraenkel, Gränz, v. Hecker, C. Hegler, M. Höfler, Hirsch, M. Kaiser, W. Kerl, Lindner, M. Matthes, A. Molodenkoff, B. Naunyn, Ch. Nicolle, Nocht, E. Mühlens, v. Müller, R. Paltauf, v. Pastau, Fr. Port, S. v. Prowazek, F. Prinzing, Rumpel, H. Schröder, Schürer v. Waldheim, J. Schuster, Skutetzky, Tobeitz, Vollbrecht, Wagener, Wenckebach, Wendland, Zekuras und Zlatogoroff. Desgl. im Verzeichnis der Arbeiten von F. Kanngiesser 1905—1915, in den Universitätsbibliotheken. Über anatomische Befunde bei Fleckfieber vgl. die Abh. v. L. Aschoff in der *Med. Klinik.* 1915. Nr. 29.

[1] Vgl. meine Arbeiten in der *Österr. Ärzte-Ztg.* 1913. Nr. 16 u. Nr. 21; *Petersb. Med. Zeitschr.* 1913. Nr. 18; *Der Frauenarzt.* 1915. H. 4 und *natürlichere Heilmethoden.* 1915. Nr. 463.



Die Schilderung des Thukydides von der Fleckfieberseuche zu Athen.

Buch II, Kap. 47. Sogleich mit Sommeranfang (d. h. im März 430 v. Chr.) fielen die Peloponnesier und ihre Bundesgenossen, wie schon einmal, mit zwei Dritteln ihres Heeres in Attika ein. Es befehligte sie Archidamos, der König der Lacedämonier und Sohn des Zeuxidamos. Sie ließen sich nieder und verheerten das Land. Sie waren erst einige Tage in Attika, als sich die ersten Seuchenfälle bei den Athenern ereigneten, nachdem die Seuche schon vorher in verschiedenen Orten, z. B. auf Lemnos, plötzlich zum Ausbruch gekommen war. Aber man erinnerte sich nicht, daß die Seuche irgendwo so heftig aufgetreten war und so zahlreiche Menschenleben gefordert hat als zu Athen. Da den Ärzten die Krankheit neu war, verstanden sie sie nicht zu behandeln. Auch starben gerade sie am meisten, da sie am häufigsten mit den Kranken in Berührung kamen. Keine menschliche Kunst konnte helfen, und auch Gebete, Orakelsprüche und dergleichen nützten nichts. Alles war umsonst. Und so nahm man denn schließlich, von dem Unglück überwältigt, von allen Maßnahmen Abstand.

Kap. 48. Die Seuche soll angeblich in Innerafrika ihren Ursprung genommen haben und von dort sich über Ägypten nach Nordafrika und in das Perserreich ausgebreitet haben. In Athen aber brach sie ganz plötzlich aus und zwar ergriff sie zuerst die Bewohner des Piräus, so daß diese behaupteten, die Peloponnesier hätten Gift in die Regenwasserzisternen geworfen, denn Quellbrunnen gab es dort noch nicht. Später kam dann die Seuche vom Hafen hinauf in die Stadt, und da setzte dann das große Sterben ein. Über die Ursache der Seuche, die solche Umwälzung hervorruft, mag jeder, sei er Arzt oder Laie, seine eigene Meinung haben, ich aber, der ich selbst an der Seuche litt und andere daran leiden sah, will lediglich berichten, wie sie verlief, und worauf man zu achten hat, um sie nicht zu verkennen, falls sie wiederkehren sollte.

Über das wichtige Kap. 49 siehe die beiliegende Tafel, Spalte VIII.

Kap. 50. Es ist schwer zu sagen, was das für eine Krankheit war. Ganz abgesehen von der ungestümen Gewalt, mit der sie die Menschen befiel, offenbarte sie nämlich ihre außergewöhnliche Natur vornehmlich im folgenden: Die Raubvögel und Raubtiere, die Aas fressen, gingen, obwohl viele Kadaver unbestattet herumlagen, entweder nicht heran oder starben, wenn sie das Menschenfleisch gefressen hatten. Ein Beweis ist wohl das deutliche Verschwinden dieser Vögel, die nicht, weder bei den Leichen noch sonstwo, gesehen wurden.[1]) Auch an den Hunden konnte man, da man diese um sich herum hatte, die erwähnte Wirkung beobachten.[2])



Kap. 51. Das also wäre im großen und ganzen das Bild der Krankheit, wenn man von diesem oder jenem mehr oder minder individuellen Zeichen absieht. Von den üblichen (ansteckenden) Krankheiten ereigneten sich in jener Zeit keine, so sich aber eine auszubilden schien, schlug sie in die Seuche um. Es starben aber die schlecht wie gut gepflegten. Ein wirkliches Heilmittel in des Wortes eigenster Bedeutung gab es nicht. Denn was dem einen half, schadete dem anderen. Auch erwies sich kein Körper, ob stark oder schwach, gegen die Ansteckung sicher, sondern alle, auch die sorgsamst behüteten, wurden von der Krankheit ergriffen. Das schlimmste Übel aber war der Mangel an Willenskraft, denn sobald sich einer krank fühlte, da hatte er auch schon alle Hoffnung aufgegeben, ließ sich hängen und leistete der Krankheit keinen Widerstand. Und da einer durch die Pflege des anderen angesteckt wurde, starben sie wie die Schafe. Und so wurde es ganz schlimm. Denn, wenn sich die Leute nicht einander helfen wollten, starben sie einsam und verlassen, und viele Häuser starben aus Mangel an Pflege ganz aus. Half man aber, so lief man Gefahr, ebenfalls zu sterben. Und gerade die besten Menschen, die aus Nächstenliebe sich selbst nicht schonten, mußten, als sie zu den Freunden — denn trotz des Jammerns der Sterbenden versagten vom Unglück überwältigt sogar die Hausgenossen — hingingen, daran glauben. Am meisten aber nahmen der Kranken und Sterbenden sich diejenigen an, die die Krankheit überstanden hatten, da sie die Seuche kannten und selbst in Sicherheit waren. Denn zweimal ergriff keinen die Seuche derart, daß er an ihr hätte sterben müssen.[3]) Und diese wurden nicht nur von den anderen glücklich gepriesen, sondern waren auch selbst jetzt sehr erfreut, da sie die trügerische Hoffnung hatten, überhaupt nicht mehr an einer Krankheit sterben zu können.

Kap. 52. Die Athener bedrängte zu dem vorhandenen Unglück noch obendrein das Zusammenströmen der Landbevölkerung in der Stadt, und wurden die Landleute ihrerseits mindestens ebensosehr von dem Unheil betroffen. Denn da keine Häuser für sie zur Aufnahme bereit standen, mußten sie die heiße Jahreszeit in dumpfigen Hütten zubringen, so daß das Sterben ganz regellos vor sich ging. Tote und Sterbende lagen übereinander, und Halbtote wälzten sich in den Gassen und umlagerten des Durstes halber die Zisternen. Auch die Tempel, in denen man lagerte und starb, lagen voller Leichen. Denn vom Unglück überwältigt, und da sie nicht wußten, wie all das werden sollte, war die Heiligkeit geweihter Stätten ihnen gleichgültig. Auch die Gebräuche, deren man sich früher bei der Bestattung bediente, wurden sämtlich über den Haufen geworfen. Denn die Bestattung erfolgte, wie jeder gerade konnte. Viele wandten schamlose

Mittel an, aus Mangel am Nötigen, da ihnen schon zu viele weggestorben waren. So legten die einen ihre Toten auf fremde Scheiterhaufen, nachdem sie denen, die sie errichtet, zuvorgekommen waren, und zündeten das Holz an; andere aber legten den Toten, den sie schleppten, auf einen bereits brennenden Scheiterhaufen obendrauf und gingen weiter.

Kap. 53. Aber auch in anderer Hinsicht veranlaßte die Krankheit weitere Unzuträglichkeiten. Denn manch einer wagte jetzt eher seinen früher verborgen gehaltenen Lüsten nachzugehen, da man den raschen Umschwung sah, sowohl bei Wohlhabenden, die plötzlich starben, als auch an den früher Armen, die jetzt plötzlich in den Besitz der Habe jener kamen. So glaubten diese denn ein Anrecht auf raschen Genuß zu haben, da ja Gut und Blut rasch vergänglich erschienen. Und keiner war bereit, statt das angeblich Gute zu genießen, obendrein Beschwerden zu ertragen, da man es für zweifelhaft hielt, ob man etwas noch bei Lebzeiten erreichen könne. Was also auch immer für angenehm und gewinnbringend galt, das wurde für gut und nützlich angesehen. Da hielt denn keinen die Furcht vor Menschen oder Göttern zurück, denn in Anbetracht des großen Sterbens schien es ihnen gleichgültig, ob man ehrfürchtig sei oder nicht. Auch glaubte man nicht, daß man das Gericht über seine Verfehlung oder gar die Verbüßung der Strafe erlebe, da ja eine viel größere Strafe bereits ihnen zugedacht und über sie verhängt war. Es sei daher billig, bevor man diese Strafe erduldete, noch was vom Leben zu genießen.[4])

Anmerkungen zu dem Bericht des Thukydides und den Übersetzungen.

[1]) Vgl. hierzu H. Schöppler: Bayerns letzte große Pestepidemie zu Regensburg im Jahre 1713/14. Ärztl. Rundschau 1913. Nr. 52: „Der Pestarzt Dr. Dieterich meinte auch, daß die in Pestzeiten oft erwähnten Fälle, wo Vögel tot zur Erde fielen, auf nichts anderes zurückzuführen sei, als auf die unsinnige und ungeheuerliche Räucherung auf den Straßen und in den Häusern der Stadt." Vielleicht, daß durch solche Räucherungen wie durch die zahlreichen Scheiterhaufen die Vögel vertrieben wurden. In „le Nord Maritime" 1915 teilt ein englischer Soldat mit: „Merkwürdigerweise künden uns die Vögel ihren (der Deutschen) Angriff mit Gasdämpfen an. Häufig riechen wir sie noch gar nicht, da verlassen die schlafenden Vögel schon die Zweige, auf denen sie gesessen, fliegen unruhig hin und her und piepsen ängstlich. Solcherweise werden wir beinahe regelmäßig gewarnt und haben Zeit, Maßregeln zu treffen." — Vgl. bei dieser Gelegenheit auch den mitteleuropäischen Mythos vom Kriegs- und Pestvogel,



Bombycilla garrula, dem Seidenschwanz, der in seltenen Jahren bei Futtermangel von den Polarländern bis in die Schweiz herabkommt und der dann als Unglücksvorbote angesehen wird. — [2]) Wenn P. Richter seiner Milzbranddiagnose zulieb diese Stelle: „Auch Vögel und vierfüßige Tiere, wie Hunde, wurden von der Krankheit ergriffen" übersetzt, so ist diese Interpretation recht willkürlich. Aus der Schilderung des Thukydides kann doch lediglich auf eine alimentäre Vergiftung der Tiere durch Genuß kranken Menschenfleisches geschlossen werden. — [3]) Richter übersetzt: „Zum zweitenmal befiel die Krankheit denselben Menschen nicht, so daß sie ihn auch nicht töten konnte." — [4]) Kap. 57 wird noch erwähnt, daß die Krankheit auch auf der Flotte der Athener wütete. Kap. 58 wird berichtet, daß der Athener Hagnon bei der Belagerung von Potidäa von 4000 Hopliten 1050 in höchstens 40 (nicht 14, wie Richter schreibt) Tagen an der Krankheit verlor. Im III. Buch, Kap. 87 heißt es: Im Winter waren die Athener wieder von der Seuche befallen. Dieselbe hatte zwar nie ganz aufgehört, aber doch immerhin merklich nachgelassen. [Sie hielt etwa 4 Jahre an,] so daß die Athener von keinem Unglück so schwer betroffen, und ihre Macht durch nichts so sehr beeinträchtigt wurde, als durch diese Krankheit. Starben ihnen doch diesmal (426 v. Chr.) von ihren Untertanen 4400 Hopliten und 300 Reiter und eine zahllose Menge der Zivilbevölkerung. Im VI. Buch Kap. 26 heißt es dann, daß Athen [im Jahre 416?] sich von dem langen Kriege und der Seuche wieder so erholt hatte, daß während des Waffenstillstandes eine hinlängliche Zahl junger, waffenfähiger Leute wieder herangewachsen war. Auch bei Diodor und Plutarch[1] ist von der athenischen Seuche, jedoch ohne wesentliche Bereicherung der Thukydideischen Quelle, die Rede. Es wird mit Recht dem Zusammengedrängtsein der vielen Menschen auf engem Raum Mitschuld an der Entstehung der Seuche gegeben, wie denn das Volk ja auch den Perikles wegen seiner Maßnahme der Preisgabe des platten Landes und Unterbringung der Bauern in der Stadt für die Seuche verantwortlich machte. — Was die Morbiditäts- und Mortalitätsziffer betrifft, so mag die Krankheit — da ja Greise und Frauen etwas weniger und Kinder, je jünger um so seltener, vom Fleckfieber ergriffen werden — etwa 20 Prozent der Einwohner befallen und etwa 50 Prozent von diesen hingerafft haben. Doch sei ausdrücklich vermerkt, daß diese Zahlenwerte nur auf sehr vager Vermutung beruhen. — [5]) Die Übersetzung von *αἱματώδης* macht große Schwierigkeiten; Pape (Lexikon 1842) übersetzt einfach mit „blutig", Mitsotakis (im neugriechischen Wörterbuch): „blutreich, vollblütig". Meines Erachtens ist der Satz ent-

[1] Vgl. *Münchener med. Wochenschr.* 1912. Nr. 7.



weder zu übersetzen: „Die Zunge blutete bzw. neigte zu Blutungen“ (sei es durch rissig werden oder durch hämorrhagische Diathese) oder „die Zunge wurde hyperämisch: d. h. lebhaft rot.“ Ich glaube, daß die Papesche Übersetzung am zutreffendsten; vgl. neugr. *βαλτώδης* (sumpfig), *συννεφώδης* (bewölkt), *τρικυμώδης* (stürmisch), *δασώδης* (waldreich), *ἀμμώδης* (sandig), *βραχώδης* (felsig), *κρημνώδης* (abschüssig), *δελητηριώδης* (giftig), *νευρώδης* (nervig, kräftig), *φαραγγώδης* (schluchtreich); vgl. aber auch *ἰώδης* (veilchenblau) und *ὑδαρώδης* (von wäßrigem Ansehen). — [6]) Unter *ἀποκαθάρσεις χολῆς* ist wohl einfach „Erbrechen“ zu verstehen. Je nach dem Aussehen, der Farbe, dem Geruch, den Komponenten (Galle, Schleim, Magensaft, Blut usw.) des Erbrochenen scheinen die alten Ärzte diese Materie differenziert zu haben. — [7]) Unter *λύγξ* ist selbstredend weder „Schlucken“ noch „Aufstoßen“, sondern das „Schlucksern“ zu verstehen, ein Symptom, das bei schweren Leiden recht ernst zu nehmen. Daß Thukydides das Schlucksern „hohl“ nennt und daß er sagt, daß es den Körper erschüttere, ist ein Schulbeispiel für die Ausdrucksweise des Thukydides, der im Interesse der Genauigkeit der Darstellung (hier also des Singultus, des Zwerchfellkrampfs) vor Pleonasmen nicht zurückschreckt. — [8]) Zu *ὑπέρυθρος*: rötlich, ziemlich rot, rosarot, gerötet (fieberrot) vgl. neugr. *ὑπόλευκος* (weißlich), *ὑπόμελας*: (schwärzlich), *ὑποκάστανος* (bräunlich), *ὑπόξινος* (säuerlich), *ὑπόπικρος* (etwas bitter), *ὑφάλμυρος* (etwas salzig), *ὑπόψυχρος* (kühl; *ψυχρός* = kalt), *ὑποδεικνύω* (andeuten) usw. — [9]) Zu den beiden Schreibweisen *πελιτνός* oder *πελιδνός* — mit dem Wort soll die petechiöse livide Hautmarmorierung der Fleckfieberkranken bezeichnet werden — vgl. die Aussprache des *ντ* im neugriechischen wie „nd“, vgl. griechisch *δένδρον* (Baum), vulgärgriechisch auch *δέντρο* (Baum, speziell die Eiche) geschrieben. — [10]) Unter *μικραὶ φλύκταιναι* — das *μικραὶ* kann sich selbstredend nur auf *φλύκταιναι*, nicht auch auf *ἕλκη* (Kratz- und Dekubitusgeschwüre) beziehen (was in manchen Übersetzungen nicht deutlich zum Ausdruck kommt) — kann man „kleine Bläschen“, die ja Wendland zufolge ebenfalls bei Fleckfieber beobachtet worden sind, verstehen. Doch war *φλύκταινα* wohl ein Kollektivbegriff für diverse Ausschlagsformen. Da *φλύκταινα* schon das Diminutiv einer Blase bezeichnet, und ausdrücklich von „kleinen Bläschen“, also von einer winzigen Einzelform des Exanthems die Rede ist, kann ich nicht annehmen, daß hierunter die „echte Pocke“ verstanden sein soll, um so weniger als Thukydides dann doch die zurückbleibenden, entstellenden Pockennarben erwähnt hätte. Vgl. übrigens zur Interpretation dieser Stelle die neugriechische Beschreibung des Fleckfieberausschlags durch G. Zekuras (*Ἰατρικὴ Πρόοδος* 1915 p. 184) „. . . . *ἐκ τοῦ ἐξανθήματος, ἀναφαινομένου τὴν*

5*ην*—6*ην τῆς νόσου ἡμέρας καὶ ἀποτελουμένου ἐκ μικρῶν βυσσινοχρόων κηλίδων στιγμοειδῶν* .... *Αἱ ἐξανθηματικαὶ αὗται κηλῖδες καθίστανται εἶτα πετεχειώδεις ἢ αἱμορραγικαί*, ...“ Nach dieser Beschreibung besteht also das Exanthem aus kleinen, punktförmigen, sauerkirschfarbenen Flecken, die später petechiös oder hämorrhagisch werden. — [11]) Wäre als prophylaktische Maßnahme nicht schlecht, denn auf den Sklavenschiffen sind Zlatogoroff zufolge die nackten Neger nicht an Flecktyphus erkrankt, da das Vorkommen der die Krankheit vermittelnden Kleiderlaus an die Kleidungsstücke gebunden ist. — [12]) Kühle Bäder haben nach von Pastaus Erfahrungen einen günstigen Einfluß auf den Verlauf des Fleckfiebers. — [13]) Schon die längere Dauer der Krankheit spricht gegen die Diagnose „Pest“, unter welchem meist kollektiv gehandhabten Begriff die Seuche in den Geschichtsbüchern, z. B. auch in der Griechischen Geschichte von Swoboda (Leipzig 1907, S. 86) rubrifiziert wird. Die Lungenpest pflegt innerhalb 24 Stunden zu töten, und die Drüsenschwärungen der Beulenpest pflegt kein Beschreiber zu übersehen, auch die übrigen Pestformen töten durchschnittlich rascher als das Fleckfieber. — [14]) *ἔλκωσις* (von *ἕλκω*: ziehen, zerren) habe ich erstmals mit Kolik, d. h. Leibschneiden übersetzt, welcher Übersetzung auch Richter beipflichtet. — [15]) Unter *διάρροια ἄκρατος* kann sowohl heftige, als auch „unvermischte“ Diarrhöe verstanden sein: das letztere Epitheton bezieht sich dann entweder auf blutig-schleimig-eitrigen Stuhl oder einfach auf unverdaute Massen. Bemerkt sei hier, daß Diarrhöen sowohl als Symptom des Fleckfiebers, wie als Symptom einer komplikativen Dysenterie deutbar sind. — [16]) Beeinträchtigung oder Verlust der Sehkraft infolge von Aderhaut- und Netzhauterkrankungen oder infolge von Keratitis ulcerosa. Wie sich P. Richter den Verlust der Augen durch Milzbrandkarbunkelbildung an den Augen „ohne weiteres“ erklärt, ist mir unverständlich. — [17]) Gemeint ist die Amnesie nach dem Infektionsdelir. — [18]) Man beachte, daß *ἠγνόησαν* Aorist ist und als solcher nicht als Imperfekt übersetzt werden darf. — [19]) Man vergleiche zu der lateinischen Übersetzung durch Lukrez auch die in der Ödipustragödie des L. Aennaeus Seneca wohl auf den Text des Thukydides gegründeten Verse 182 bis 194, die ich hier abgekürzt übersetzen möchte: „Mattigkeit der Glieder. Rötung des Gesichts (rubor in vultu aegro). Kleine Flecken (leves maculae) bedecken die Haut. Gluthitze im Kopf. Ohrgeräusche. Nasenbluten. Häufiges Seufzern erschüttert die Eingeweide usw.“ Unter dem letzteren Symptom ist wohl der Singultus verstanden. Die beiden vorletzten Symptome, die auch Lukrez erwähnt und die beide bei Fleckfieber beobachtet werden, finden sich nicht in dem uns erhaltenen Text des Thukydides. Bemerkenswert ist,



daß Seneca die φλύκταιναι μικραὶ ausdrücklich mit maculae leves übersetzt. Erwähnt sei hier, daß das Vorbild von Senecas Ödipustragödie, nämlich der „König Ödipus“ von Sophokles im Jahre 430/429 oder gleich darauf und zwar unter dem Eindruck der Seuche — die auch Vers 28 und später; vgl. Vers 178: „Die Stadt gleicht einem großen Grab,“ erwähnt wird — gedichtet worden sein soll.

Ich möchte diese Anmerkungen nicht beschließen, ohne auf die Wichtigkeit der Kenntnis des Neugriechischen zum Verständnis des Altgriechischen hingewiesen zu haben. Aus Spalte VII der Tabelle kann man sich einen Begriff machen, wie gering der Unterschied der heutigen Schriftsprache von der der sogenannten klassischen Periode ist. Auch kommt die heutige Aussprache des Griechischen der alten Aussprache sicher näher als die verfehlte erasmische Aussprache, die auf den Schulen gelehrt wird.

Als Lehrbücher des Neugriechischen seien empfohlen: H. C. Muller, Historische Grammatik der hellenischen Sprache nebst Chrestomathie, 2 Bde. Leiden 1891 und 1892; E. Legrand, Grammaire grecque moderne. Paris 1878; L. Olivier, Grammaire élémentaire du grec moderne. Athènes. Paris 1886; E. Vincent and T. G. Dickson, A handbook to modern Greek. London 1881; K. Wied, Lehrbuch der neugriechischen Volkssprache. Verlag A. Hartleben; J. Kalitsunakis, Neugriechisch-deutsches Gesprächsbuch und neugriechisches Lesebuch. Beide in der Göschen-Sammlung. Als Lexikon: Neugriechisch-deutsch v. K. Mitsotakis und Deutsch-neugriechisch v. K. Dieterich. Beide im Langenscheidtschen Verlag.

Möge die Zeit nicht mehr fern sein, wo Griechisch an unseren Gymnasien, wenn auch nur als Wahlfach, so doch von moderner Grundlage ausgehend als lebendige Sprache, nicht als tote Sprache, gelehrt wird. Neugriechisch ist ein Edelreis an altem Stamm, es ist das schönste Vermächtnis des klassischen Hellas, noch schöner als die Ruinen der Akropolis.

Mitteilung an die Redaktion.

Zur Schlichtung des Prioritätsstreits zwischen den Herren Uhlenhuth und Fromme einerseits und den Herren Hübener und Reiter andererseits hinsichtlich ihres Anteils an der Klärung der Ätiologie der Weilschen Krankheit ist auf Anregung Seiner Exzellenz des Herrn Chefs des Feld-Sanitätswesens unter dem Vorsitz des Unterzeichneten ein Schiedsgericht zusammengetreten, zu dem jede der beiden Parteien zwei Vertreter in Vorschlag gebracht hatte. Das außer dem Unterzeichneten aus den Herren Professor Gaffky in Hannover, Professor Gärtner in Jena, Professor Otto in Berlin und Professor Kuhn in Straßburg im Elsaß bestehende Schiedsgericht hat nach eingehender am 18. Mai 1916 stattgehabter Beratung einstimmig folgenden Spruch beschlossen:

1. Die Übertragung der Weilschen Krankheit auf Meerschweinchen ist Hübener und Reiter zuerst gelungen, erst nach ihnen Uhlenhuth und Fromme.

2. Die heute als Erreger der Weilschen Krankheit geltende Spirochäte ist zuerst von Uhlenhuth und Fromme als Spirochäte erkannt und richtig beschrieben. Hübener und Reiter haben zwar vor Uhlenhuth und Fromme in ihren Präparaten unter anderen Gebilden auch solche gesehen, die nach unserer Überzeugung Spirochäten gewesen sind. Sie haben sie aber erst später als solche richtig erkannt.

Das Recht, die Spirochäten zu benennen, kann hiernach Hübener und Reiter nicht zuerkannt werden.

Prof. C. Flügge.



[Aus der bakteriologischen Untersuchungsstelle des beratenden Hygienikers einer Armee.]
(Generalarzt Prof. Bonhoff.)

Bakteriologische und serologische Untersuchungen mit dem Fränkelschen Gasbrandbacillus.[1]

Von

Dr. F. Klose,
Oberarzt beim beratenden Hygieniker einer Armee

Die große Bedeutung, die die Gasphlegmone als gefürchtete Wundinfektionskrankheit im Kriege erlangt hat, veranlaßte Herrn Generalarzt Prof. Bonhoff, mich im April 1915 mit bakteriologischen Untersuchungen der in unseren Lazaretten zur Beobachtung gelangenden Gasphlegmonefälle zu beauftragen. Nach den Arbeiten von Hibler über die pathogenen Anaerobier war von vornherein zu erwarten, daß ein einheitlicher Infektionserreger kaum in Betracht kommen würde, wie das in jüngster Zeit von Conradi und Bieling angenommen wird. Die laufenden täglichen Untersuchungen zwangen zunächst zur Beschränkung auf die Feststellung, welche Rolle der Fränkelsche Gasbrandbacillus in der Ätiologie des Gasbrandes spielt. Zur Untersuchung gelangte bis jetzt Material von 125 Fällen klinisch als sichere Gasphlegmone bezeichneter Erkrankungen; dabei konnte 39 mal der Fränkelsche Gasbrandbacillus isoliert werden.

Als Untersuchungsmaterial wurde in 35 Fällen vom Lebenden entnommenes Wundmaterial, in drei Fällen bei der Sektion gewonnenes Leichenwundmaterial und in einem Falle gleichfalls bei der Sektion gewonnenes Herzblut zur Züchtung benutzt. In 39 Fällen glückte die Isolierung des Fränkelschen Gasbrandbacillus, und zwar fand ich ihn in 20 Fällen mit anderen, von mir nicht näher bestimmten Bakterien, in

---

[1] Abgeschlossen am 1. März 1916.



zwei Fällen mit Tetanusbazillen[1], in 17 Fällen nur mit aeroben Kokkenarten (Staphylo- und Streptokokken) vergesellschaftet. Diese 17 Gasbranderkrankungen dürften somit als reine Infektionen mit dem Fränkelschen Gasbrandbacillus betrachtet werden. Ganz hervorragend hat sich mir zur Keimtrennung die von Fränkel und Hibler empfohlene sofortige Verimpfung des Untersuchungsmaterials auf Tiere, Meerschweinchen, bewährt. Aus der Peritonealflüssigkeit der verendeten Versuchstiere erreichte ich fast immer in kurzer Zeit Reinkulturen. Daneben wurden von dem Untersuchungsmaterial Oberflächenausstriche auf Nähragar angelegt und direkt in frisch aufgekochte, 100° messende 1% Traubenzuckeragar geimpft, wodurch eine entwicklungshemmende Schädigung der aeroben Begleitbakterien erreicht wurde. Die Identifizierung des Fränkelschen Gasbrandbacillus wurde dadurch sehr erleichtert, daß ihm als einziger der in Betracht kommenden Bakterienarten jegliche Bewegungsfähigkeit mangelte. Alle meine Stämme, die ich mit einem von E. Fränkel aus dem Hamburger Pathologischen Institut mir freundlichst zur Verfügung gestellten Stamm seines Gasbrandbacillus vergleichen konnte, bildeten in 1% Traubenzuckeragar reichlich Gas mit Wachstumsbeginn 1 cm unterhalb der Oberfläche, sie schwärzten den von Hibler angegebenen Hirnbreinährboden nicht. Im hängenden Tropfen zeigten sie vollkommen unbewegliche, zu zweit parallel oder hintereinander gelagerte, plumpe, grampositive Stäbchen, die von einer meist deutlich sichtbaren Kapsel umgeben waren. Bei Meerschweinchen erzeugten sie die für die Gasphlegmone charakteristischen Hautveränderungen, in entsprechenden Dosen den Tod der Tiere. Zur Durchführung meiner Versuche, die das Ziel verfolgten, ein von dem Fränkelschen Gasbrandbacillus gebildetes, spezifisches Toxin nachzuweisen und eine aktive und passive Immunisierung von Meerschweinchen oder anderen Tieren gegen eine Infektion mit ihm zu erreichen, wählte ich einen von mir im März 1915 aus Leichenmaterial eines an Gasphlegmone verstorbenen Verwundeten gezüchteten Stamm „Prym".

Meinen weiteren Ausführungen möchte ich zunächst eine kurze Schilderung des Verlaufes der Gasphlegmoneerkrankung beim Meerschweinchen voranstellen. Bei einem mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur des benutzten Stammes subkutan an der Brust infizierten Tiere beginnt die Krankheit bald nach der Einspritzung ohne jegliche Inkubationszeit mit einer schmerzhaften Infiltration und Rötung der Haut im Bereiche der Impfstelle. Schon 2—3 Stunden später ist es hier unter Temperaturanstieg

[1] Ein Patient war prophylaktisch mit Tetanus-Antitoxin gespritzt und bekam keinen Tetanus; der andere, nicht mit Tetanus-Antitoxin behandelte, erkrankte erst an Gasphlegmone, zu der tödlich verlaufender Wundstarrkrampf hinzutrat.



zu einer durch Exsudation leicht rosa gefärbter Flüssigkeit und Gasansammlung bedingten Hautabhebung gekommen, die sich beim Betasten durch die Verschieblichkeit einer Gasblase und deutliches Gurren kundgibt und die nunmehr rasch auf die Bauchhaut weiter vorschreitet, so daß in den foudroyant verlaufenden Fällen nach 10 Stunden der ganze Bezirk der Bauch- und Brusthaut befallen ist. Beim Schütteln des Tieres in horizontaler Lage sieht man ausgesprochene Wellenbewegung des Exsudates und hört ein glucksendes Geräusch. Des weiteren verfärbt sich die von der Unterlage abgehobene Haut grünlich mißfarben, die Flüssigkeits- und Gasansammlung nehmen ständig weiter zu, schließlich tritt, wenn nicht durch eine spontane Perforation der mazerierten Haut ein Abfluß der Exsudatflüssigkeit und damit ein Ausgang in Heilung erfolgt, nach 12—60 Stunden unter einem erheblichen Temperaturabfall der Tod des einen schwerkranken Eindruck machenden Tieres ein, dessen Allgemeinbefinden schon bald nach der Infektion zu leiden beginnt.

Die Sektion zeigt die Haut im Bereiche der Brust und des Bauches — der seitlich einstrahlende Hautmuskel ist meist zerstört und aufgefasert — schmutziggrünlich verfärbt. In den abhängigen Partien, namentlich im Bereich der Übergangsstelle der Vorder- und Hinterbeine, findet sich eine ödematöse Durchtränkung des Unterhautzellgewebes, meist auch eine freie Ansammlung rötlichwässeriger, alkalisch reagierender Exsudatflüssigkeit. Im Bereich der Hautabhebung hat die Muskulatur ein blasses, gekochtes Aussehen; beim längeren Bestehen des Krankheitsprozesses ist sie in den obersten Schichten zunderartig zerfallen. An den inneren Organen fällt makroskopisch eine leichte Hyperämie von Milz und Leber auf. In einigen Fällen trat eine Perforation der Bauchdecken mit Darmprolaps und peritonitischen Erscheinungen auf.

Das ganze Krankheitsbild macht völlig den Eindruck einer schweren Vergiftung des tierischen Organismus, so daß E. Fränkel in seiner Monographie über Gasphlegmone zu der Ansicht kommt, daß die lokal im Bereich der Erkrankung aufgespeicherten toxischen Substanzen durch ihren deletären Einfluß auf den tierischen Körper den Tod der Versuchstiere herbeiführen. Er faßt also wohl ebenso wie Novy, der als Ursache für den Tod der mit seinem Bacillus infizierten Tiere die von ihm gebildeten Toxine ansieht, die Gasphlegmoneerkrankung der Versuchstiere nicht als Bakterämie, sondern als Toxämie auf, um so mehr, als es ihm nicht gelungen ist, aus den Organen der Brust- und Bauchhöhle durch das Kulturverfahren die Bazillen nachzuweisen. Damit stimmen auch meine an einer größeren Reihe Meerschweinchen gewonnenen Erfahrungen, sowie Beobachtungen am Krankenbett, verbunden mit bakteriologischen Unter-

suchungen, überein. So konnte ich intra vitam bei infizierten Meerschweinchen zu keiner Zeit Gasbrandbazillen in aus der Carotis und aus dem Ohre durch Einschneiden gewonnenen Blutproben kulturell auffinden; auch glückte bei den Sektionen die Züchtung der Bazillen aus dem Herzblut um so eher, je größer der Zwischenraum zwischen dem Tode des Tieres und dem Zeitpunkte der Sektion war. Seine Einwanderung in die Blutbahn des Organismus setzt jedenfalls unmittelbar nach dem Tode, vielleicht sogar schon in der Agonie ein, um dann ganz rapide Fortschritte zu machen. Zuerst sind die Bazillen im Wandbelag der Brust- und Bauchhöhle zu finden, was vielleicht für eine Weiterwanderung dem Verlauf der Lymphwege nach sprechen dürfte. Ferner ruft 1 ccm 24stündiger Traubenzuckerbazillenkultur, Meerschweinchen intravenös eingespritzt, keine Erkrankung hervor, während 0·5 ccm derselben Kultur subkutan gegeben den Tod des Tieres herbeiführt.

Des weiteren liegt, wie die untenstehende Aufstellung zeigt, die intraperitoneal für Meerschweinchen tödliche Dosis einer 24stündigen Hirnbreikultur des von mir benutzten Stammes siebenmal höher als die subkutane. Selbst wenn man die erhebliche Schutzkraft des Peritoneums gegen fremde Organismen in Betracht zieht, so darf man diese Tatsache doch wohl auch in dem Sinne verwerten, daß die Gasphlegmoneerkrankung der Meerschweinchen nicht als Bakterämie verläuft.

Dosis v. 24 std. Hirnbreikultur	intraperitoneal	subkutan
0·05 ccm	Tier lebt	lokale Erkrankung
0·1 „	„ „	† an Gasphlegmone
0·2 „	„ „	† „ „
0·3 „	„ „	† „ „
0·4 „	„ „	† „ „
0·5 „	„ „	
0·6 „	„ „	
0·7 „	† nach 48 Stunden	
0·8 „	† „ 24 „	

Auch die schweren Störungen im Allgemeinbefinden der an Gasphlegmone erkrankten Verwundeten, die an sich allein schon oft das Vorliegen einer Gasphlegmone vermuten lassen, das schwere subjektive Krankheitsgefühl der Patienten, der meist schlechte, frequente Puls, die Schläfrigkeit und Benommenheit, sowie das verfallene, ikterische Aussehen weisen ebenso wie vor allem das beinahe völlige Fehlen von Schüttelfrösten viel mehr auf eine in der Form einer Vergiftung als auf eine in der Form der Bakterämie verlaufenden Erkrankung hin, für die auch beim Menschen

jegliche Inkubation zu fehlen scheint. Daß Gasbrandbazillen bei Sektionen im Herzblut gefunden werden, findet wohl seine Erklärung durch die von mir oben für die Versuchstiere gegebenen Ausführungen, im strömenden Blute sind sie meines Wissens bis jetzt noch nicht nachgewiesen. Auch meine in dieser Richtung vorgenommenen Untersuchungen an Patienten, denen Blut in der Zeit der höchsten Temperatursteigerung aus der Armvene entnommen wurde, hatten keinen Erfolg, trotzdem jedesmal etwa 20 ccm Blut in 1% Traubenzuckeragar verimpft wurden. Wohl aber glückte der Nachweis eines Toxins im Blutserum von an Gasphlegmone Erkrankten in fünf Fällen, worüber weiter unten ausführlich berichtet werden soll.

Ist also die Gasphlegmone eine Toxikose, so lag es auf der Hand, das Toxin, wenn ein solches von dem Fränkelschen Gasbrandbacillus gebildet wird, zunächst in dem beim infizierten Meerschweinchen im Verlauf der Erkrankung gebildeten Exsudat zu suchen. Und in der Tat gelang es, mit dem sterilen Filtrat des Exsudates bei subkutaner Einspritzung in die Brusthaut in der Dosis von 0·5 ccm (Meerschweinchen Tox. 282) eine charakteristische Hautveränderung ohne erhebliche, andauernde Beeinflussung des Allgemeinbefindens hervorzurufen. Schon 4 Stunden nach der Einspritzung kommt es unter Anstieg der Körpertemperatur im Bereich der Impfstelle zu einer erheblichen Infiltration und intensiven, fast hämorrhagischen Rötung der Haut, die nach 24 bis 48 Stunden im zentralen Teil des Impfbezirkes gelbgrünlich verfärbt und durch die Bildung eines bakterienfreien Exsudates, das wohl infolge der durch das Toxin lokal bedingten Gefäßschädigung auftritt, abgehoben ist. Im Bereiche der Hautverfärbung kommt es dann weiter zum Haarausfall. Bei der Einführung schwächerer Giftmengen bleibt eine deutlich sichtbare Abhebung der Haut aus. Hier erfolgt nur eine gelblichgrüne Verfärbung der Haut in der Mitte der Impfstelle, die von einem intensiv geröteten Saum, der Demarkationszone, umgeben ist. Von dieser Demarkationszone aus erfolgt die Abstoßung des nekrotischen Hautstückes und sein Ersatz durch Narbengewebe. Je nach der Menge des einverleibten Toxins greift die Nekrose auch auf die oberste Muskelschicht über, so daß nach Abstoßung des nekrotischen Hautstückes ein Geschwür entsteht, in dem der Muskel mit seinen zerstörten, oberflächlichen Partien zutage tritt. Seinen Ausgang nimmt der Prozeß in Narbenheilung, die je nach der Ausdehnung schneller oder langsamer erfolgt. Es gelang also mit entsprechenden Dosen der Exsudatflüssigkeit, alle für die Gasphlegmoneerkrankung charakteristischen, wohl durch die Einwirkung des Toxins bedingten anatomischen Veränderungen mit Ausnahme der Gasbildung, die naturgemäß



in ihrem Entstehen an die Lebensvorgänge des Bacillus gebunden ist, hervorzurufen.

Meerschweinchen Tox. 282.

14. IX. 15 erhält 0.5 ccm Filtrat der Exsudatflüssigkeit von Meerschweinchen Tox. 249 subkutan an der Brust eingespritzt. 4 Stunden nach der Einspritzung Haut im Bereich der Impfstelle in einem Bezirk 3 : 1.5 cm infiltriert und gerötet. Temperatur abends 39.8°.

15. IX. 15. Infiltration hat an Stärke zugenommen, in ihrem zentralen Teile ist in pfennigstückgroßem Bezirke die Haut gelbgrünlich verfärbt, leicht abgehoben. Der Prozeß grenzt sich gegen das Gesunde durch einen roten Saum ab. Temperatur morgens 40.1°, abends 39.5°.

17. IX. 15. In dem verfärbten Bezirke ist die Haut feucht, es besteht Haarausfall. Temperatur normal.

18. IX. 15. Die Demarkation des nekrotischen Hautstückes hat zugenommen.

20. IX. 15. Das zu einem braunen, nekrotischen Schorf eingetrocknete, nekrotische Hautstück fällt ab, darunter ein lochartiges Geschwür, in dem Muskelsubstanz zutage tritt.

22. IX. 15. Fortschreitende Verkleinerung des Geschwüres durch Narbenbildung.

27. IX. 15. Strahlige, mit der Unterlage schlecht verschiebliche, pfennigstückgroße Narbe, Tier gesund.

Dieselbe durch die subkutane Einverleibung der Exsudatflüssigkeit infizierter Meerschweinchen bedingte Hautveränderung konnte ich in fünf Fällen bei den Versuchstieren auch durch subkutane Einspritzung von 2·5 bzw. 5 ccm Blutserum erzeugen, das von klinisch und bakteriologisch an durch den Fränkelschen Gasbrandbacillus hervorgerufener Gasphlegmone erkrankten Verwundeten stammte und das in den ersten Krankheitstagen aus der Armvene entnommen war (Meerschweinchen Tox. 68), während Kontrollen mit normalem Menschenserum außer einer bald schwindenden Infiltration keine anatomischen Veränderungen zeigten. Dadurch wurde der Nachweis erbracht, daß das von dem Fränkelschen Gasbrandbacillus lokal am Sitze der Gasphlegmone gebildete Toxin in ziemlich erheblichen Mengen von dem Organismus resorbiert wird, wodurch dann weiter wohl die schweren Störungen im Allgemeinbefinden der Patienten bei lokal oft unbedeutendem Krankheitsbefund ausgelöst werden dürften.

Meerschweinchen Tox. 68.

20. VII. 15. Erhält 5 ccm Serum Bohres (entnommen am zweiten Krankheitstage) subkutan an der Brust eingespritzt.

21. VII. 15. Haut der Impfstelle in dreimarkstückgroßem Bezirk infiltriert, bläulichrötlich verfärbt.



22. VII. 15. Hautverfärbung und Infiltration bestehen fort, Haut in schmalem Bezirk von der Unterlage abgehoben, beginnender Haarausfall an dieser Stelle, beginnende Demarkation gegen das Gesunde.

23. VII. 15. Haarausfall nicht vorgeschritten, in diesem Bezirk Haut gelblichgrün verfärbt. Infiltration besteht fort.

24. VII. 15. Gelblich verfärbtes Hautstück beginnt zum Schorf einzutrocknen, ausgesprochene Demarkation gegen das Gesunde.

26. VII. 15. Beginnende Lösung des zum Schorf eingetrockneten, nekrotischen Hautstückes an der Demarkationszone. Ersatz durch Narbengewebe.

29. VII. 15. Schorf abgefallen, 2.5 cm langes, 0.5 bis 1 cm breites, etwas vertieftes Geschwür mit narbigen Rändern.

9. VIII. 15. Fünfpfennigstückgroße, flächenhafte, mit der Unterlage schlecht verschiebliche, haarlose Narbe.

Bei intraperitonealer Verabreichung der Exsudatflüssigkeit ließ sich in der Dosis von 0,5 ccm ein schweres, als charakteristisches Symptom Dyspnoe aufweisendes Krankheitsbild, in der Dosis von 1 ccm der Tod der Versuchstiere hervorrufen. Bald nach der Einspritzung des toxinhaltigen Filtrates setzt ohne jede Inkubationszeit eine rasch fortschreitende schwere Schädigung des Allgemeinbefindens ein. Die Tiere sitzen in sich zusammengekrochen, mit gesträubten Haaren da, zeitweise überläuft ein Zittern ihren Körper, die Atmung ist vertieft und angestrengt und geschieht mit Zuhilfenahme aller Hilfsmuskeln, es findet keinerlei Nahrungsaufnahme mehr statt. Im weiteren Verlauf tritt ein solch großer Temperatursturz ein, daß die Tiere sich völlig kühl anfühlen. Je nach der eingeführten Toxinmenge erfolgt nach einigen Stunden unter zunehmenden Erstickungserscheinungen der Tod bzw. unter allmählichem Wiederanstieg der Temperatur und Besserung der Atmung eine Restitutio ad integrum (Meerschweinchen Tox. 285 u. 286).

Meerschweinchen Tox. 285

erhält am 14. IX. 15 1 ccm Filtrat der Exsudatflüssigkeit von Meerschweinchen Tox. 249 um 10^h intraperitoneal eingespritzt. Unter schwersten Störungen des Allgemeinbefindens, wie oben näher beschrieben, sinkt die Temperatur nach 2 Stunden auf 33.8°, nach 6 Stunden auf 29.4°. Der Tod tritt nach $6^1/_2$ Stunden ein. Organausstriche bleiben steril.

Meerschweinchen Tox. 286

erhält am 14. IX. 15 0.5 ccm Filtrat der Exsudatflüssigkeit von Meerschweinchen Tox. 249 um 10^h intraperitoneal eingespritzt. Unter schweren Störungen des Allgemeinbefindens sinkt die Temperatur nach 2 Stunden von 38.5° auf 37.1°, nach 4 Stunden auf 35.1°, steigt dann allmählich wieder an und beträgt nach 10 Stunden 37.1°, am nächsten Morgen 38.1°. Das Tier wird völlig gesund.



Es erhob sich nun weiter die Frage, ob sich dieses Toxin des Fränkelschen Gasbrandbacillus nicht auch in künstlichen Nährböden in nachweisbaren Mengen erzeugen ließ.

Ausgehend von der Tatsache, daß die Züchtung dieses nur anaerob wachsenden Bacillus am besten in zuckerhaltigen Nährböden gelingt, wurde als Kulturmedium 1 %ige Traubenzuckerbouillon gewählt, zumal man ein Toxin zunächst in einem flüssigen Nährboden zu erhalten hoffen durfte. Die Hauptschwierigkeit — namentlich unter den beschränkten Verhältnissen eines Feldlaboratoriums — lag darin, den Bacillus, diesen strengen Anaerobier, in größeren Mengen Kulturflüssigkeit zu züchten. Es mußte daher eine Züchtungsart benutzt werden, die ohne kostspielige Apparate sich durchführen ließ und dennoch ein gutes anaerobes Wachstum der Bazillen gewährleistete. Dies gelang, indem unmittelbar vor der Benutzung im Wasserbade aufgekochte 100 ccm 1prozentige Traubenzuckerbouillon fassende Erlenmeyerkölbchen von 120 ccm Inhalt bei 80° beimpft, dann die Kölbchen rasch in Eiswasser gebracht, mit Wattepfropf, Gummikappe und einem Paraffinüberzug versehen wurden. Durch das Aufkochen wurde eine fast völlige Befreiung des Nährstoffsubstrates von dem in ihm enthaltenen Sauerstoff erreicht, und es wurde auch der Sauerstoff in dem darüber befindlichen freien Raume, der alsbald von den als Abbauprodukte der Nährflüssigkeit entstehenden Gasen — wahrscheinlich Kohlensäure — ausgefüllt wurde, auf ein Minimum herabgesetzt.

In dieser Weise beimpfte, im Brutschranke bis 37° gehaltene Kölbchen zeigen nach 24 Stunden eine Trübung der Nährflüssigkeit; auf derselben steht eine 1 bis 1·5 cm hohe, feinblasige Schaumschicht. Am Boden befindet sich ein leichter, weißlichgrauer Bodensatz, der von den zur Entwicklung gelangten Bazillen gebildet wird, und von dem ein dauerndes, lebhaftes Aufsteigen von kleinen Gasblasen erfolgt, „die Flüssigkeit moussiert". Nach 48 Stunden hat das Aufsteigen von Gasblasen erheblich nachgelassen, die Schaumschicht ist kleiner geworden; sie besteht jetzt aus mehr groben Gasblasen. Die Trübung der Bouillon und der Bodensatz haben zugenommen. Nach 72 Stunden finden sich nur noch vereinzelte Gasblasen am Rande des Flüssigkeitsspiegels, ihr Aufsteigen erfolgt spärlich; der weißlichgraue Bakterienrasen am Boden des Kölbchens zeigt eine weitere Zunahme. Nach 96 Stunden finden sich keine oder nur noch ganz vereinzelte Gasblasen auf dem Flüssigkeitsspiegel, es erfolgt kein Aufsteigen von solchen mehr aus der Tiefe. Die Kultur erweist sich als abgetötet, eine Verimpfung auf Tiere und in ein anderes Kulturmedium, z. B. 1prozentigen Traubenzuckeragar bleibt ergebnislos. Im weiteren Verlaufe klärt sich die Nährflüssigkeit unter Zunahme des Bodensatzes all-



mählich; sie ist dann nach 14tägigem ruhigen Stehen völlig klar und durchsichtig.

1-prozentige Traubenzuckerbouillonkultur.

	Tier	Infektion	Verlauf
24stündig	Meerschweinchen Gas 56	Erhält 0·5 ccm subkutan an der Brust 26. V. 15.	† am 28. V. 15 unter typischen Erscheinungen der Gasphlegmone
48stündig	Meerschweinchen Gas 26	Erhält 0·5 ccm subkutan an der Brust 27. V. 15.	† am 29. V. 15 unter typischen Erscheinungen der Gasphlegmone.
72stündig	Meerschweinchen Gas 11	Erhält 0·5 ccm subkutan an der Brust 28. V. 15.	† am 29. V. 15 unter typischen Erscheinungen der Gasphlegmone.
4tägig	Meerschweinchen Gas 12	Erhält 0·5 ccm subkutan an der Brust 29. V. 15.	Keinerlei Veränderung. Tier gesund.
5tägig	Meerschweinchen Gas 13	Erhält 0·5 ccm subkutan an der Brust 30. V. 15.	Keinerlei Veränderung. Tier gesund.

Es erhob sich nun die Frage, weshalb und wodurch die Traubenzuckerbouillonkultur des Gasbrandbacillus nach 14 Tagen abgetötet war, um so mehr, als beim Fortimpfen des Stammes in flüssigen 1prozentigen Traubenzuckeragar die Erfahrung gemacht wurde, daß noch nach 14 Tagen der Bacillus sich als lebensfähig erwies, während er, als Stichkultur gezüchtet, auch in diesem Nährmedium nach 3 bis 4 Tagen zugrunde ging. Zur Beantwortung boten sich zwei Möglichkeiten: erstens der Bacillus hatte in dieser verhältnismäßig kurzen Zeit den Nährboden erschöpft, oder zweitens durch seine Assimilationsvorgänge wurden Stoffe gebildet, die auf ihn selbst entwicklungshemmend, ja direkt abtötend wirkten. Die schon von Hibler angestellten Bestimmungen des Säuregehaltes der mit verschiedenen Arten von Gasbranderregern beimpften Nährböden wiesen mich darauf hin, auch meinerseits Austitrierungen der beimpften Traubenzuckerbouillon vorzunehmen, und es zeigte sich durch systematische Untersuchungen, daß der Säuregehalt der bei der Beimpfung für unser Lackmuspapier neutralen, azidimetrisch aber noch leicht sauren Traubenzuckerbouillon erheblich, im Durchschnitt um das Vierfache zunahm. Daraus durfte man wohl den Schluß ziehen, daß die Abtötung der Kultur nach 96 Stunden durch die infolge des Abbaues der Nährflüssigkeit gebildeten Säuren, über deren Natur ich mir mangels geeigneter Instrumente keine Aufklärung verschaffen konnte, die ich aber für Kohlen- und Buttersäuren anspreche, bedingt ist. Gelang es also, die in dem Nähr-



boden durch Stoffwechselvorgänge des Gasbrandbacillus gebildeten Säuren zu neutralisieren, so mußte damit eine längere Lebensdauer und damit wahrscheinlich auch eine stärkere Toxinbildung erreicht werden. Nachdem Versuche, die Nährflüssigkeit dauernd neutral zu erhalten durch genau dosiertes Zufließen von n.-100 KOH mittelst einer Bürette, die durch einen Korkstopfen in das Kulturkölbchen geleitet wurde, daran gescheitert waren, daß der durch die Gasentwicklung in dem Erlenmeyerkölbchen erzeugte Druck das Ausfließen der Neutralisationsflüssigkeit verhinderte, verwendete ich einen Zusatz von steriler, dickflüssiger Schlemmkreide zu dem Nährsubstrat. In der Tat gelang es nunmehr, wo die in der Nährflüssigkeit gebildeten Säuren zum Teil sofort durch das beigefügte Calc. carb. abgestumpft, und dadurch eine fast dauernd neutrale bzw. nur schwach saure Reaktion der Nährflüssigkeit erreicht wurde, die Bazillen in 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur bis zu 4 Wochen lebensfähig, wenn auch nicht voll virulent, zu erhalten.

Auf dieser Züchtungsart bauten sich die weiteren Versuche auf.

Die zum Nachweis eines in der Traubenzuckerbouillon befindlichen Toxins notwendig werdende Befreiung derselben von den Bazillen geschah in der ersten Zeit, in der mir weder eine Wasserstrahlpumpe noch Berkefeldkerzen zur Verfügung standen, durch mehrmaliges Filtrieren durch gehärtete Filter, während jetzt durch Berkefeldkerzen filtriert wird. Darauf wurde das klare sterile Filtrat subkutan und intraperitoneal auf Meerschweinchen verimpft. Dabei konnte regelmäßig bei subkutaner Einverleibung des Filtrates von 4tägigen 1prozentigen Traubenzuckerbouillonkulturen mit Schlemmkreidezusatz in die Brusthaut in Dosen von 5 ccm, zuweilen auch schon von 2 ccm, die durch Hautnekrose mit Ausgang in Narbenheilung charakterisierte Toxinwirkung, wie sie durch entsprechende Dosen des Exsudatfiltrates infizierter Meerschweinchen erzeugt wurde, beobachtet werden (Meerschweinchen Tox. 46), während sich bei intraperitonealer Impfung in Dosen bis zu 10 ccm eine einwandfreie Giftwirkung nicht feststellen ließ. Kontrollversuche mit unbeimpfter 1prozentiger Traubenzuckerbouillon verliefen ergebnislos. Auch ließ eine anaerobe Züchtung nach Buchner eine Vermehrung des Toxins nicht erkennen.

Meerschweinchen Tox. 46.

30. VI. 15. Erhält 5 ccm Filtrat einer 72stündigen 1prozentigen Traubenzuckerbouillonkultur „Prym“ subkutan an der Brust eingespritzt.

1. VII. 15. In einmarkstückgroßem Bezirk der Impfstelle bläulichgrünliche Hautverfärbung und Infiltration.

3. VII. 15. Hautverfärbung mehr braunrötlich, gegen das Gesunde stark demarkiert.

5. VII. 15. Das nekrotische Hautstück ist zum Schorf eingetrocknet, die Demarkation hat zugenommen.

7. VII. 15. Fortschreitende Abstoßung des nekrotischen Hautstückes.

10. VII. 15. Lösung des noch mit Haaren besetzten Schorfes im Fortschreiten, mäßige Infiltration.

11. VII. 15. Schorf abgefallen, kleines Geschwür mit narbig gewulsteten Rändern, ausgefüllt mit Granulationen.

13. VII. 15. Fortschreitende Verkleinerung des Geschwüres durch Narbenbildung.

17. VII. 15. Heilung mit flächenhafter, mäßig verschieblicher Narbe.

Da aber der Gehalt der 1prozentigen Traubenzuckerbouillonkultur an Toxin nicht befriedigte, sich auch kein wesentlicher Unterschied in dem Toxinreichtum bei Kulturen, die 3 Tage alt — also kurz nach dem Aufhören der Gasentwicklung — angewandt wurden, und solchen, die 4 Wochen alt waren, feststellen ließ, so wurde versucht, in anderen flüssigen Nährböden eine Toxinanreicherung zu erzielen. Dabei zeigte sich, daß gewöhnliche alkalische Nährbouillonkulturen mit Schlemmkreidezusatz und Hirnbreikulturen, in denen die Bazillen sehr wenig Gas bilden, auch nach 14 Tagen bei erhaltener Lebensfähigkeit der Bazillen keine erhebliche, nachweisbare Toxinmenge enthielten. Das führte zu der Annahme, daß bei dem Fränkelschen Gasbrandbacillus eine gewisse Wechselbeziehung zwischen Toxin- und Gasbildung bestehen müsse, und das wurde die Veranlassung, nunmehr höherprozentige Traubenzuckerbouillon mit Calc.-carb.-Zusatz zu verwenden. Und in der Tat nahm mit steigendem Zuckergehalt und damit der Möglichkeit verlängerter Gasbildung auch der Toxinreichtum des Filtrates zu. In einer 5prozentigen Traubenzuckerbouillon mit Schlemmkreidezusatz, die nach den Angaben von Graßberger und Schattenfroh mit Paraffinum liqu. überschichtet wurde, hält die Gasentwicklung bis über 14 Tage hinaus ziemlich lebhaft an. Das Filtrat der in dieser Nährflüssigkeit gezüchteten, 14 Tage alten Kulturen erzeugt, subkutan Meerschweinchen eingespritzt, schon in der Dosis von 0·5 ccm die für die Toxinwirkung charakteristische Hautveränderung, in höheren Dosen schwere anatomische Gewebsschädigungen.

Meerschweinchen Tox. 176.

22. VIII. 15. Erhält um 10.30^{h} 0.5 ccm Filtrat einer 14tägigen 5prozentigen Traubenzuckerbouillonkultur „Prym“ subkutan an der Brust eingespritzt.

9^{h}. Intensive Rötung und Infiltration der Impfstelle in fünfzigpfennigstückgroßem Bezirk.

23. VIII. 15. Die Rötung hat nachgelassen, die Infiltration besteht unverändert fort.



25. VIII. 15. Im Gebiet der Infiltration ist die Haut in einem gut linsengroßen Bezirk grünlich verfärbt, der begrenzt wird von einem intensiv geröteten Saum (Demarkationszone).

26. VIII. 15. Die Demarkation des nekrotischen Hautstückes hat zugenommen.

28. VIII. 15. Weiter fortschreitende Demarkation.

1. IX. 15. Das nekrotische Hautstück stößt sich ab und wird vom Rande aus durch Narbengewebe ersetzt.

5. IX. 15. Feste, etwa linsengroße, verschiebliche. haarlose Narbe. Tier gesund.

Bei intraperitonealer Verabreichung führten als Minimaldosis 3 ccm Filtrat einer 14tägigen 5prozentigen Traubenzuckerbouillonkultur des benutzten Stammes unter starkem Temperaturabfall und schweren Störungen des Allgemeinbefindens, unter denen die Dyspnoe in den Vordergrund tritt, den Tod, bzw. 2 und 1 ccm nur die oben beschriebenen schweren Störungen des Allgemeinbefindens der Versuchstiere herbei.

Filtrat 14tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur.

Tier	Dosis	Verabreichung	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 239	0·5 ccm	intraperitoneal	Nach der Einspritzung geringe Temperaturherabsetzung. Tier bleibt am Leben.
Meerschweinchen Tox. 240	1 ,,	,,	Dasselbe.
Meerschweinchen Tox. 241	2 ,,	,,	Dasselbe.
Meerschweinchen Tox. 242	3 ,,	,,	$3^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung Temperatursturz von 38° auf 31·5°. † nach 4 Tag. Organausstr. steril.
Meerschweinchen Tox. 243	4 ,,	,,	$1^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung Temperatursturz von 37·2° auf 30·1°. † $3^1/_2$ Stdn. nach der Einspritzung. Organausstr. steril.
Meerschweinchen Tox. 244	5 ,,	,,	$3^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung Temperatursturz von 36·3° auf 28·0°. † $5^3/_4$ Stdn. nach der Einspritzung. Organausstr. steril.

Bei intravenöser Injektion des Filtrates 14tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillon setzte sofort nach der Einspritzung ohne jegliche Inkubationszeit das schwere Krankheitsbild der Giftwirkung ein, das in der Dosis von 2 ccm nach $5^1/_2$ Stunden mit dem Tode endete, während in geringeren



Dosen nach einem je nach der Höhe der Dosis mehr oder minder erheblichen Temperaturabfall eine Erholung der Tiere eintrat. Unmittelbar nach der Einspritzung, sehr oft noch beim Einfließen der Giftlösung in die Vena jugularis, setzt plötzlich bei den Versuchstieren die Atmung aus, die Lungen stehen in tiefster Inspiration still, der Herzschlag bleibt normal, um dann allmählich langsamer zu werden, der Kornealreflex ist meist deutlich herabgesetzt, das schwerkrank auf der Seite liegende Tier läßt Kot und Urin. Bei Verabreichung einer sofort tödlichen Giftdosis erfolgt nach einigen krampfhaften, tonisch-klonischen Zuckungen des ganzen Körpers und einigen angestrengten Atembewegungen unter allmählich eintretendem Herzstillstand das Ableben des Tieres. Andernfalls kommt die Atmung langsam wieder in Gang, die Atemzüge sind zunächst krampfhaft und erfolgen unregelmäßig, in mäßig langen Zeitabständen unter Benutzung aller Hilfsmuskeln. Sodann treten Muskelzuckungen auf. Das auf der Seite liegende Tier macht mit den Extremitäten laufende Bewegungen. Die Zahl der Herzschläge und Atemzüge nimmt zu, es sitzt schließlich in sich zusammengekrochen mit gesträubten Haaren da. Etwa 10 bis 15 Minuten nach der Einspritzung beginnt eine deutlich erkennbare, fortschreitende Temperaturherabsetzung, die bei entsprechender Giftdosis nach einigen Stunden einen solchen Tiefstand erreicht, daß der Tod des Tieres eintritt. Bei geringeren Giftdosen steigt die Temperatur wieder an, das Tier erholt sich völlig.

Tier	Dosis	Verabreichung	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 340	1 ccm	intravenös	Temperatursturz von 38·7° auf 37·3°. Tier erholt sich.
Meerschweinchen Tox. 341	2 „	„	Temperatursturz von 38·2° auf 29·9°. † nach 5½ Stdn. Organausstriche steril.
Meerschweinchen Tox. 342	3 „	„	Temperatursturz von 38·4° auf 29·6°. † nach 5 Stunden. Organausstriche steril.
Meerschweinchen Tox. 476	3 ccm 10prozent. Traubenzucker-bouillon	„	Kontrolle, Tier lebt nach 4 Tagen gesund.

Es wurde nun weiter versucht, durch Zugabe von menschlichem Eiweiß (Ascitesflüssigkeit) oder Kaninchenleber, und Steigerung des Traubenzuckergehaltes bis auf 10 Prozent eine weitere Toxinanreicherung zu erhalten. Und in der Tat war in dem Filtrat 4tägiger 10prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur mit Kaninchenleber- und Schlemmkreidezusatz eine deutliche Zunahme des Toxingehaltes zu konstatieren. Es



erzeugten 0·05 ccm dieses Filtrates, subkutan gegeben, bei Meerschweinchen die für die Toxinwirkung charakteristische Hautnekrose, 2 ccm, intraperitoneal gegeben, den Tod des Tieres, 1 ccm, intravenös gegeben, innerhalb 3 Minuten, 0·5 ccm innerhalb 60 Stunden den Tod des Tieres.

Tier	Dosis	Verabreichung	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 413	0·05 ccm	subkutan	Infiltration und Verfärbung in knapp linsengroß. Bezirk.
Meerschweinchen Tox. 428	0·1 ,,	,,	Hautnekrose in dopp. linsengroßem Bezirk. Narbenheilung.
Meerschweinchen Tox. 429	0·3 ,,	,,	Hautnekrose in über doppelt linsengr. Bez. Narbenheilung.
Meerschweinchen Tox. 430	0·5 ,,	,,	Hautnekrose im Bezirk 2 : 1 cm Narbenheilung.
Meerschweinchen Tox. 431	1 ,,	intraperitoneal	Tier erkrankt, erholt sich wieder.
Meerschweinchen Tox. 432	2 ,,	,,	† nach 60 Stdn. aufgefunden. Organausstriche steril.
Meerschweinchen Tox. 433	3 ,,	,,	† 4 Stdn. nach d. Einspritz. Organausstriche steril.
Meerschweinchen Tox. 482	0·5 ,,	intravenös	† nach 60 Stunden. Organausstriche steril.
Meerschweinchen Tox. 481	1 ,,	,,	† 3 Min. nach d. Einspritz. Organausstriche steril.

Ob durch eine symbiotische Züchtung mit Streptokokken oder Staphylokokken, mit denen ich den Fränkelschen Gasbrandbacillus vergesellschaftet fand, eine weitere Toxinvermehrung erreicht werden kann, darüber sind Versuche noch im Gange.

Bei den Sektionen der infolge der Toxinwirkung zugrunde gegangenen Meerschweinchen wurden makroskopisch öfters eine je nach der Höhe der Dosis mehr oder minder ausgeprägte Anämie der Leber und Milz, zuweilen auch Hämorrhagien in den Nebennieren neben Ekchymosen in den Lungen, wie sie beim Erstickungstode beobachtet werden, sowie gelegentlich starke Füllung des Netzes und der Darmgefäße festgestellt.

Dagegen zeigten mehrere intravenös zum Zwecke der Gewinnung eines Immunserums gespritzte Kaninchen eine Veränderung der Leber, die mir geeignet erscheint, auch für das Auftreten des Ikterus im Verlauf der Gasphlegmoneerkrankung beim Menschen eine Erklärung zu geben. Bei der intravenösen Immunisierung dieser Tiere mit toxinhaltigem Filtrat 14tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkulturen wurde die Beobachtung gemacht, daß meist nach der vierten bis fünften



Einspritzung, zuweilen schon früher, die Tiere während bzw. unmittelbar nach der Injektion plötzlich unter den beim Meerschweinchen beobachteten Vergiftungssymptomen zugrunde gingen. Die eingeführte Flüssigkeitsmenge an sich konnte nach dem Ausfall von Kontrollversuchen mit 50 ccm physiologischer NaCl-Lösung, die reaktionslos vertragen wurden, den plötzlichen Tod nicht erklären. Die sofort vorgenommene Sektion zeigte in allen Fällen eine reichliche Ansammlung blutiger Flüssigkeit in der Bauchhöhle, die aus öfters mehrfach vorhandenen Leberzerreißungen stammte. Ich lasse hier ein typisches Sektionsprotokoll (Oberarzt Dr. Prym) folgen von einem Kaninchen, das zusammen mit vier anderen am

16. IX. 1915: 2 ccm
21. IX. 1915: 5 „
26. IX. 1915: 10 „
1. X. 1915: 15 „
8. X. 1915: 25 „

Filtrat 14tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkulturen intravenös verabreicht erhielt. Alle fünf Tiere gingen im Anschluß an die letzte Injektion zugrunde.

Kaninchen M. III.

Bei vorsichtigster Eröffnung der Bauchhöhle ohne jede Berührung der inneren Organe sieht man die Oberfläche der Leber in großer Ausdehnung zerrissen. Das Lebergewebe macht den Eindruck, als ob es etwas morsch wäre. Es ist im ganzen blaß, nur an einzelnen Stellen sind hyperämische Bezirke. Die Zerreißung verläuft im ganzen sagittal, ist aber breit, so daß größere Flächen von rauhem, nicht mehr von Serosa bedecktem Lebergewebe frei liegen. In der Bauchhöhle finden sich reichlich flüssiges Blut und einzelne Blutkoagula. In einem Koagulum sind etwas festere, hellere Massen, die vielleicht abgerissenes Lebergewebe darstellen. Auf dem Schnitt ist die Leber von geringem Blutgehalt ohne deutliche Veränderung. Nieren und Nebennieren blaß. Lungen hell, von umschriebenen roten Flecken durchsetzt, die z. T. deutlich als Blutungen zu erkennen sind. In der rechten Pleurahöhle etwa 10 ccm klare, wäßrige, hellrote Flüssigkeit. Aorta völlig intakt, auch die übrigen Organe ohne Befund.

Die von Oberarzt Dr. Prym vorgenommene histologische Untersuchung dieser Leber ergab: Präparate aus den Rißstellen zeigen unregelmäßige Risse und Spalten, in denen zum Teil noch Blut nachzuweisen ist. Veränderungen des Lebergewebes selbst sind nicht festzustellen, auch nicht bei Färbung auf Fett. Das Koagulum aus der Bauchhöhle zeigt zum Teil nach Art eines Thrombus geschichtete Blutmassen, in denen kleine Leberbezirke eingebettet liegen. Das Lebergewebe dieser Bezirke zeigt aber außer einer etwas dunkleren Beschaffenheit des Protoplasmas keine Veränderungen, insbesondere ist die Kernfärbung erhalten.

Lunge: Herdförmige pneumonische Prozesse und Blutungen in die Alveolen.



In einem Falle Kaninchen M. I gelangte im Verlaufe der Behandlung mit Toxin neben einer Leberruptur auch eine Gefäßzerreißung in der Lunge mit Blutung in die Pleurahöhle zur Beobachtung. Die Gefäßruptur konnte von O. A. Prym histologisch sichergestellt werden.

Die bei der Einverleibung von Toxin festgestellte Anämie der Milz und Leber, die in letzterer von O. A. Prym nachgewiesenen Veränderungen, die Gefäßzerreißung in der Lunge, die Hämorrhagien in den Nebennieren, sowie die bei der intravenösen Injektion von Toxin öfters auftretende Ischämie des Kaninchenohres dürfen wohl im Sinne einer blutgefäßalterierenden Wirkung des Toxins verwertet werden, wodurch wohl auch das oft so rasch einsetzende Auftreten der Gangräne bei der menschlichen Gasphlegmone seiner Erklärung näher gebracht wird.[1]

Endlich möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß bei der subkutanen und intraperitonealen Verabreichung des Toxins eine auffällige Beobachtung im Temperaturverlauf bei den Versuchstieren gemacht wurde. Bei subkutaner Injektion steigt nämlich, wie die Aufstellung zeigt, fast entsprechend der Zunahme der Toxindosis die Temperatur, während dieselbe bei intra-

---

[1] Oberarzt Dr. Prym: Bis jetzt konnten erst 21 Kaninchen histologisch untersucht werden. Davon waren 17 intravenös, 4 intraperitoneal mit Toxin behandelt worden. 6 Tiere waren an Leberruptur mit Verblutung in die Bauchhöhle gestorben, eines hatte außerdem noch Lungenruptur mit Blutung in die Pleurahöhle. Die histologischen Befunde der Leber sind sehr mannigfaltig, im ganzen handelt es sich um eine schwere Schädigung der Leberzellen bis zur Nekrose und um schwere Veränderungen der Kapillarwände. Folgende Gruppen von Veränderungen kommen in Betracht: 1. zentroazinäre Verfettung der Leberzellen, 2. zentroazinäre Nekrose der Leberzellen, 3. unregelmäßig herdförmige Nekrosen der Leber, 4. Verfettung der Kupferschen Sternzellen, 5. fleckweise Verfettung der ganzen Kapillarwand. Verschiedene dieser Veränderungen können in einer Leber kombiniert vorkommen

Auffällig ist, daß bei einzelnen Tieren die Leber unverändert gefunden wurde. Bisher konnten allerdings nur Gefrierschnitte untersucht werden. Interessant scheint mir die Schädigung des Kapillarsystemes der Leber; ob die Lebernekrosen von dieser Schädigung direkt abhängen, ist bisher nicht entschieden. Das Zustandekommen der Leberruptur ist auch noch nicht völlig aufgeklärt; in einem Falle konnten Nekrosen an der Rupturstelle nachgewiesen werden, in mehreren anderen fanden sich in den Koagula der Bauchhöhle nekrotische Gewebsstücke, die mit großer Wahrscheinlichkeit aus der Rißstelle ausgeschwemmtes Lebergewebe darstellten. Den Mechanismus der Ruptur stelle ich mir vorläufig so vor: Nekrose des Lebergewebes durch Toxinwirkung, plötzliche Blutdrucksteigerung, im Anschlusse eine erneute Toxininjektion, Zerreißung des nekrotischen Gewebes mit Verblutung in die Bauchhöhle.

Manches bleibt noch unklar, aber auf Einzelheiten gehe ich nicht ein, da die histologischen Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind.



peritonealer Verabreichung von kleineren Giftmengen eine Steigerung, von größeren dagegen ein mit der Höhe der Dosis zunehmendes Absinken erfährt. Ob dieses Verhalten die Deutung zuläßt, daß bei subkutaner Einspritzung des Giftes, wo seine Resorption allmählich erfolgt, sowie bei intraperitonealer Einführung kleinerer Giftmengen die eingeführten Bakterientoxine einen Reiz auf das Wärmeregulationszentrum ausüben und damit eine Temperatursteigerung auslösen, während bei intraperitonealer Verabreichung größerer Giftmengen, wo durch raschere Resorption eine schneller eintretende Überschwemmung des tierischen Organismus mit Toxin erfolgt, durch die Giftwirkung eine allmählich zunehmende Lähmung des Wärmeregulationszentrums und damit ein Sinken der Temperatur bedingt ist, das muß durch weitere Versuche sichergestellt werden (Figg. 1 und 2).

Toxin: Filtrat 6tägiger 2prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur.

Meerschweinchen Tox. 69 0·5 ccm Toxin subkutan	Meerschweinchen Tox. 70 1·0 ccm Toxin subkutan	Meerschweinchen Tox. 71 2 ccm Toxin subkutan	Meerschweinchen Tox. 72 5 ccm Toxin subkutan

Fig. 1.

Wie schon der negative Ausfall des Versuches, eine Toxinanreicherung durch streng anaerobe Züchtung der Kulturen zu erzielen, vermuten ließ, übt der Sauerstoff keinen wesentlich schädigenden Einfluß auf das Toxin aus. Auch nach 1stündigem Durchleiten von reinem Sauerstoff durch toxinhaltiges Filtrat erzeugte bei intraperitonealer Injektion die vorher ermittelte sicher tödliche Dosis den Tod der Tiere unter dem für die Toxinwirkung typischen Krankheitsbilde.



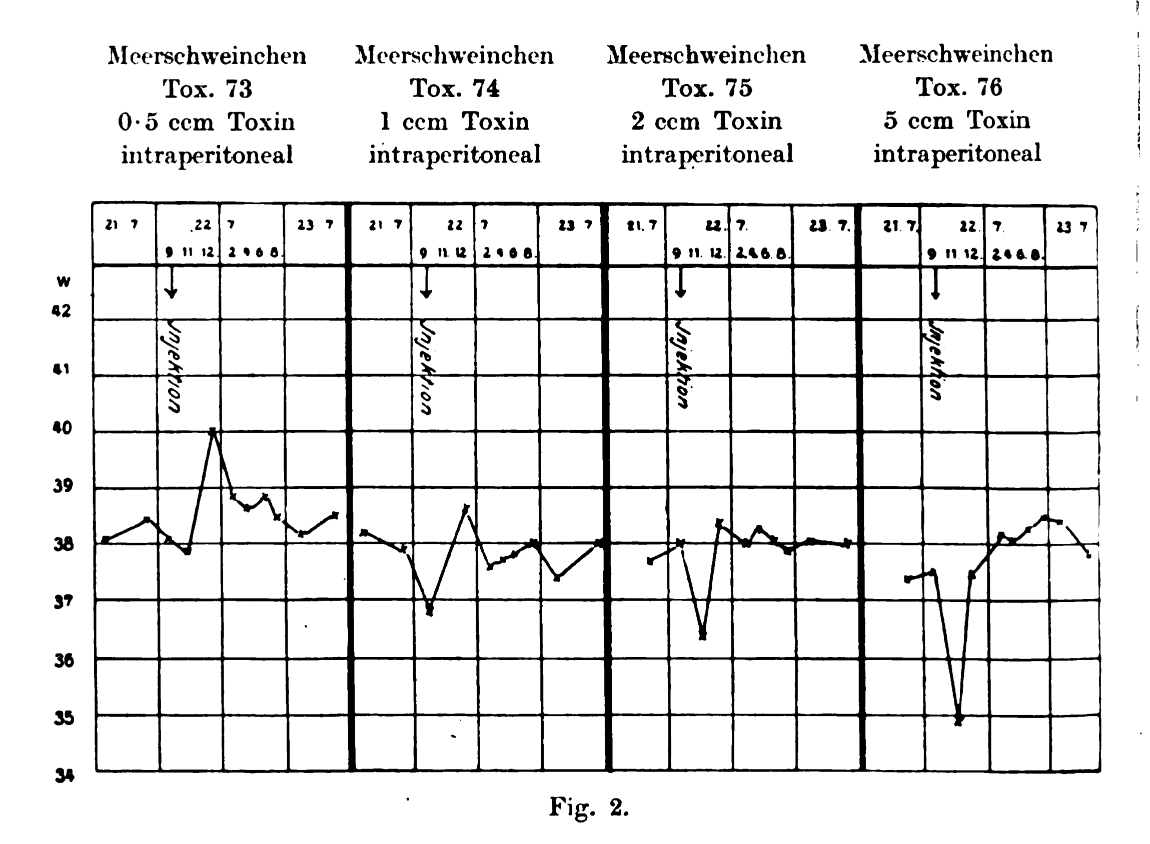


Fig. 2.

Die Prüfung des Toxins in seinem Verhalten zur Wärmeeinwirkung ergab eine ziemlich große Thermostabilität, indem selbst 1stündiges Erwärmen im Wasserbade von 80° zu keiner Schädigung desselben führte.

0·5prozentiger Karbolzusatz hatte keine Schädigung des Toxins zur Folge, ebenso wie die einige Stunden dauernde Einwirkung des Sonnenlichtes eine merkliche Abnahme der Wirksamkeit zunächst nicht erkennen ließ. Dagegen trat bei Aufbewahrung im Eisschranke nach einigen Tagen eine deutliche Abschwächung der Wirksamkeit des Toxins ein.

Es war also die Darstellung eines Toxins des Fränkelschen Gasbrandbacillus gelungen, das eine charakteristische Wirksamkeit auf die Haut, auf das Gefäßsystem, auf das Atemzentrum, auf die Leber und die Temperatur bei den Versuchstieren aufwies. Um aber völlig sicher zu sein, daß das nachgewiesene Stoffwechselprodukt des Fränkelschen Gasbrandbacillus als Toxin angesprochen werden darf, wurde weiter versucht, einen spezifischen Antikörper, ein Antitoxin, zu gewinnen. Über diese Untersuchungen möchte ich nun des weiteren kurz berichten.

Schon E. Fränkel konnte mit dem Serum eines Hundes, der innerhalb von 10 Wochen 60 ccm Kultur intraperitoneal bekommen hatte und auf subkutane Kulturinjektion nunmehr nur leicht lokal reagierte, bei

Meerschweinchen, welche 1 bis 2 Stunden vorher 1 ccm Kultur erhalten hatten, eine Lokalisierung des Krankheitsprozesses erzielen. Weitere Versuche zur Erlangung eines Immunserums sind mir bis jetzt nicht bekannt geworden. So wurde denn versucht, nachdem es nicht gelungen war, Meerschweinchen subkutan und intraperitoneal durch Verabreichung 4tägiger, also durch die eigenen Stoffwechselprodukte abgetöteter 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur in steigenden Dosen aktiv zu immunisieren, von Kaninchen, Eseln und Pferden, bei denen durch subkutane Einverleibung der Gasbrandbazillen nur örtliche Krankheitserscheinungen, bestehend in einer entzündlichen Schwellung und Infiltration des Impfbezirkes mit deutlich fühlbarem Knistern ausgelöst werden konnten, ein Serum zu erhalten, das, Meerschweinchen einverleibt, die Tiere, denen das Überstehen einer Gasphlegmoneerkrankung keine Immunität verleiht, vor der Erkrankung schützen bzw. bei erkrankten Tieren den tödlichen Ausgang abwenden sollte.

Die intravenöse Immunisierung von Kaninchen mit 24stündiger 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur hatte zahlreiche Tierverluste zur Folge, namentlich, sobald im Verlaufe der Behandlung größere Kulturmengen gegeben wurden, im Kampf mit denen der tierische Organismus unterlag. Es konnte von den auf diese Weise immunisierten Kaninchen kein wirksames Immunserum mit antitoxischen Schutzstoffen gewonnen werden. Wohl aber zeigte das Serum dieser Tiere einen beträchtlichen Gehalt an antibakteriellen Stoffen. Mischte man fallende Dosen von Serum von Kaninchen II und III der Gruppe Berlin, die innerhalb 14 Wochen durch 16 Einspritzungen insgesamt 69 ccm 24stündiger 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur[1] intravenös und 118 ccm derselben Kultur intraperitoneal erhalten hatten, mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur, also der für Meerschweinchen dreifach tödlichen Dosis, und injizierte nach 1stündigem Verweilen bei 37° dieses Gemisch Meerschweinchen subkutan an der Brust, so konnte man bis zur Dosis von 0·05 ccm Serumzusatz die Tiere vor dem Tode schützen. Es kam nur entsprechend der Höhe der Serumdosen zu leichten oder schwereren Krankheitserscheinungen. Ein Gemisch von 0·5 ccm normalen Kaninchenserums mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur führte zum Tode des Tieres (s. nächste Tabelle).

Auch die intraperitoneale Verabreichung von 48stündiger Hirnbreikultur auf Kaninchen führte, wie zu erwarten stand, zu keinem Erfolge hinsichtlich der Gewinnung eines antitoxischen Immunserums, trotzdem im

[1] Der Toxingehalt 24stündiger 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur ist äußerst gering.



Verlaufe von 72 Tagen in 12 Einspritzungen 90 ccm Kultur gegeben wurden.

Tier	Gemisch	Verlauf
Meerschw.-Tox. 837	2·0 ccm S. Kan. III. Berlin + 0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. 1 Std. 37°	Tier lebt
„ 838	1·0 ccm S. Kan. III. Berlin + 0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. 1 Std. 37°	„ „
„ 839	0·5 ccm S. Kan. III. Berlin + 0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. 1 Std. 37°	„ „
„ 928	0·3 ccm S. Kan. II. Berlin + 0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. 1 Std. 37°	„ „
„ 929	0·2 ccm S. Kan. II. Berlin + 0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. 1 Std. 37°	„ „
„ 930	0·1 ccm S. Kan. II. Berlin + 0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. 1 Std. 37°	„ „
„ 931	0·05 ccm S. Kan. II. Berlin + 0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. 1 Std. 37°	„ „
„ 932 Kontrolle	0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult.	† innerhalb 48 Std.
„ 933 Kontrolle	0·3 ccm 24 std. Hirnbreikult. + 0·5 ccm norm. Kan.-S. 1 Std. 37°	† „ 48 „

Die intravenöse Behandlung von Kaninchen mit 4tägiger, d. h. durch die eigenen Stoffwechselprodukte abgetöteter, 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur fand ihre Beschränkung in der Flüssigkeitsmenge, die intravenös den Tieren eingeführt werden kann, und die zur Erzielung eines Immunserums nicht ausreichte.

Dagegen lieferte ein zunächst intravenös mit Agarkultur, dann weiter intraperitoneal mit 4tägiger 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur immunisiertes Kaninchen, das im ganzen 400 ccm Kultur im Verlaufe von 26 Tagen, davon als letzte Dosis vor der Serumentnahme 100 ccm, erhielt, ein Serum, das Meerschweinchen in Dosen von 5, 2 und 1 ccm prophylaktisch einverleibt, die Tiere bei einer nach 26 bzw. nach 4 Stunden erfolgenden Infektion mit der zweifach tödlichen Dosis einer 24stündigen



Hirnbreikultur[1] des benutzten Stammes gegen erhebliche Erkrankung schützte.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 129	1 ccm Serum Kaninchen I intraperitoneal $12^h 45'$ 14. VIII. 15	0·2 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust $4^h 30'$ 14. VIII. 15	An der Impfstelle kleine Infiltration. Nach einigen Tagen Abstoßung eines linsengroßen nekrotischen Hautstückes mit Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen.
Meerschweinchen Tox. 128	2 ccm Serum Kaninchen I intraperitoneal $10^h 30'$ 14. VIII. 15	Dasselbe $12^h 30'$ 15. VIII. 15	An der Impfstelle Infiltration u. Knistern in fünfzigpfennigstückgroßem Bezirk. Infiltr. geht im Verlauf einiger Tage restlos zurück. Tier lebt nach 4 Wochen.
Meerschweinchen Tox. 115	5 ccm Serum Kaninchen I intraperitoneal $10^h 30'$ 14. VIII. 15	Dasselbe $12^h 30'$ 15. VIII. 15	An der Impfstelle Infiltration in einmarkstückgroßem Bez., kein Knistern. Völlige Rückbildung der Infiltration im Verlauf einiger Tage. Tier lebt nach 4 Wochen.
Meerschweinchen Tox. 127	Kontrolle zu Meerschweinchen Tox. 129	Dasselbe $4^h 30'$ 14. VIII. 15	† am 16. VIII. 15 $5^h 30'$ unter den typischen Erscheinungen der Gasphlegmone.
Meerschweinchen Tox. 131	Kontrolle zu Meerschweinchen Tox. 128, 115	Dasselbe $12^h 30'$ 15. VIII. 15	† am 17. VIII. 15 9^h unter den typischen Erscheinungen der Gasphlegmone.

Ferner schützte das Serum von Kaninchen IX, intraperitoneal durch 420 ccm 4tägiger 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur immunisiert, am 20. VIII. 15 in der Dosis von 3 und 5 ccm mit der dreifach tödlichen Dosis 24stündiger Hirnbreikultur infizierte Meerschweinchen vor dem Tode, am 1. IX. 15 nach weiterer Immunisierung in der Dosis von 5 ccm ebenso infizierte Tiere vor jeglicher Erkrankung, in der Dosis von 3 ccm vor dem Tode. Bei zur Kontrolle mit normalem Kaninchen- und Pferdeserum vorbehandelten Tieren konnte keinerlei Beeinflussung der Erkrankung beobachtet werden.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 168	3 ccm Serum Kaninchen IX v. 20. VIII. 15 intraperitoneal $10^h 30'$ 21. VII. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust $6^h 30'$ 21. VIII. 15	Infiltration und Hautnekrose in einem Bezirk 3 : 0·5 cm an der Impfstelle. Ausgang in Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.

[1] Wie die vorn gebrachte Aufstellung zeigt, ist 0·1 ccm 24stündiger Hirnbreikultur die für ein 300 g schweres Meerschweinchen einfach tödliche Dosis.



Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 169	5 ccm desselben Serums intraperitoneal 10ʰ 30′ 21. VIII. 15	Dasselbe	Infiltration u. Hautnekrose in einem Bezirk von 2·5 : 0·5 cm an der Impfstelle, Ausgang in Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 171	Kontrolle	Dasselbe	† am 23. VIII. 15 frühmorgens aufgefunden. Typische Gasphlegmoneerscheinungen.
Meerschweinchen Tox. 211	5 ccm normales Kaninchenserum intraperitoneal 9ʰ 30′ 3. IX. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 12ʰ 30′ 3. IX. 15	† am 4 IX. 15 frühmorgens aufgefunden. Typische Gasphlegmoneerscheinungen.
Meerschweinchen Tox. 212	5 ccm normales Pferdeserum intraperitoneal 9ʰ 30′ 3. IX. 15	Dasselbe	† am 4. IX. 15 frühmorgens aufgefunden. Typische Gasphlegmoneerscheinung.
Meerschweinchen Tox. 215	3 ccm Serum Kaninchen IX vom 1. IX. 15 intraperitoneal 9ʰ 30′ 3. IX. 15	Dasselbe	Infiltration, Hautabhebung m. Gurren in zweimarkstückgr. Bezirk der Impfstelle. Ausgang in Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 213	5 ccm desselben Serums intraperitoneal 9ʰ 30′ 3. IX. 15	Dasselbe	5 Stdn. nach d. Infekt. Infiltration in einmarkstückgroßem Bezirk d. Impfstelle, die nach 48 Stdn. restlos geschwund. ist. Tier lebt nach 4 Woch., gesund.
Meerschweinchen Tox. 218	Kontrolle	Dasselbe	† am 4. IX. 15 frühmorgens aufgefunden. Typische Gasphlegmoneerscheinungen.
Meerschweinchen Tox. 219	Kontrolle	0·1 ccm derselben Kultur subkut. an der Brust 9ʰ 30′ 3. IX. 15	† am 4. IX. 15 7ʰ. Typische Gasphlegmoneerscheinungen.

Die Versuche, durch intravenöse Einspritzung von Kaninchen mit toxinhaltigem Filtrat ein Immunserum zu gewinnen, scheiterten bis jetzt an der oben näher beschriebenen, im Verlauf der Behandlung auftretenden Leberveränderung, an der fast regelmäßig die Versuchstiere zugrunde gingen, indem schon die Belastung des Kreislaufes mit 20 ccm toxinhaltigen Filtrates im Verlaufe der Immunisierung hinreichten, in dem veränderten Lebergewebe eine Ruptur und damit die Verblutung der Tiere herbeizuführen. Bei zufälligem Vorbeifließen von Toxin gelegentlich der Injektion am Ohr wurden umschriebene Hautnekrosen an dieser Stelle beobachtet.

Über die Möglichkeit, Kaninchen intraperitoneal mit Toxin zu immunisieren, läßt sich noch kein abschließendes Urteil fällen.

Die bei einem Pferde „Luise II" und einem Esel „Emma" durch intravenöse Verabreichung von 4tägiger 1prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur erzielte Schutzwirkung ihres Serums ist wohl ebenso wie bei den Kaninchen auf die Einführung des in der Traubenzuckerbouillon mit enthaltenen Toxins zurückzuführen. Nach 10wöchentlicher Behandlung des ersteren mit 1432 ccm, des letzteren mit 824 ccm Kultur wurden mit diesen Sera intraperitoneal behandelte Meerschweinchen bei gleichzeitiger Infektion mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur im Gegensatze zum Kontrolltier vor dem Tode bewahrt.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 345	5 ccm Serum Emma vom 10. IX. 15 intraperitoneal 11h 27. IX. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 11h 27. IX. 15	Infiltration, Hautabhebung im Bezirk 5 : 1 cm der Impfstelle, deutliches Knistern, Hautnekr. im Bezirk 4 : 1 cm. Ausgang in Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 346	5 ccm Serum Luise II vom 24. IX. 15 intraperitoneal 11h 27. IX. 15	Dasselbe	Infiltration, Hautabhebung im Bezirk 4 : 1 cm, deutliches Knistern. Hautnekr. in knapp einpfennigstückgr. Bezirk. Ausgang i. Narbenh. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 356	Kontrolle	Dasselbe	† am 29. IX. 15 frühmorgens aufgefunden. Typische Gasphlegmoneerscheinungen.

Endlich führte die intravenöse Immunisierung von Pferden[1] mit toxinhaltigem Filtrat von Traubenzuckerbouillonkulturen zur Gewinnung eines noch ungleich besseren Immunserums, bei dem sich im Laufe der Behandlung ebenso wie bei Kaninchen IX eine deutliche Zunahme des Gehaltes an Schutzstoffen erkennen ließ. So schützte das Serum des Pferdes „Marianne", das zuerst das Filtrat 4tägiger 1prozentiger, dann weiter 14tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkulturen eingespritzt erhielt, am 11. VIII. 15 prophylaktisch in Dosen von 5 und 10 ccm Meerschweinchen gegeben, bei einer 2 Stunden nach der Serumdarreichung

[1] Bei Pferden stellten sich bei der Einführung des gifthaltigen Filtrates starker Schweißausbruch, Vertiefung und Beschleunigung der Atmung, die unter Zuhilfenahme aller Hilfsmuskeln erfolgte, sowie fast immer sofortige Entleerung von Kot und Urin ein. Meist zeigten die Tiere auch eine deutliche Schwäche in den hinteren Extremitäten.



erfolgten Infektion der Tiere mit der zweifach tödlichen Dosis 24stündiger Hirnbreikultur zwar nicht vor jeglicher Erkrankung, wohl aber in der Dosis von 10 ccm vor dem Tode.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 125	5 ccm Serum Marianne v. 11. VIII. 15 intraperitoneal 10h 30′ 14. VIII. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 12h 30′ 14. VIII. 15	Zeigt in d. nächsten Tag. langsam zunehm. Gasphlegmone-veränd. † am 19. VIII. 15 früh-morg. aufgef. Die anatom. Veränd. sind deutl. geringer als beim Kontrolltier.
Meerschweinchen Tox. 126	10 ccm desselben Serums intraperitoneal 10h 30′ 14. VIII. 15	Dasselbe	Starke Infiltr. d. Impfstelle u. fortschreit. in d. Mittellinie d. Bauches deutl. Knistern, Hautabheb. u. Nekr. i. Bez. 5 : 1 cm. Heilung mit Narbenbild. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 127	Kontrolle	Dasselbe	† am 17. VIII. 15 9h unter den typischen Erscheinungen der Gasphlegmone.

Das am 29. VIII. 15 nach Weiterbehandlung entnommene Serum dieses Pferdes vermochte nunmehr auch in der Dosis von 5 ccm den Tod des mit der dreifach tödlichen Doxis infizierten Meerschweinchens abzuwenden.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 189	5 ccm Serum Marianne v. 29. VIII. 15 intraperitoneal 9h 30′ 30. VIII. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 11h 30 30. VIII. 15	Infiltration, Hautnekrose im Bezirk 5 : 1 cm im Bereich der Impfstelle. Ausgang in Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 190	10 ccm desselb. Serums intraperitoneal 9h 30′ 30. VIII. 15	Dasselbe	Infiltration, Hautnekrose in bohnengroßem Bezirk. Ausg. in Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 191	Kontrolle	Dasselbe	† 7h 15′ desselben Tages unter typischen Erscheinungen der Gasphlegmone.

Dieselbe Schutzwirksamkeit zeigte das Serum eines Pferdes „Käthe II“, nachdem es 4 Wochen lang mit dem stärker toxinhaltigen Filtrat von 14tägigen 5prozentigen Traubenzuckerbouillonkulturen behandelt war und nachdem es innerhalb dieses Zeitraumes 912 ccm Filtrat intravenös erhalten hatte.



Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 500	5 ccm Serum Käthe II vom 8. X. 15 intraperitoneal 9h 30′ 17. X. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 11h 30′ 17. X. 15	Infiltration der Impfstelle im Bezirk 5 : 3 cm, Hautnekrose in knapp pfennigstückgr. Bez. Ausgang in Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 502	Kontrolle	Dasselbe	† am 18. X. 15 6h unter den typischen Erscheinungen der Gasphlegmone.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muß man in Betracht ziehen, daß das Einsetzen der ersten Krankheitssymptome, d. h. der Beginn der anatomischen Veränderungen und auch der Toxinwirkung, was namentlich bei der intravenösen und intraperitonealen Einverleibung des Toxins deutlich hervortritt, jegliche Inkubationszeit vermissen läßt. Deshalb braucht man naturgemäß bei prophylaktischer intraperitonealer Anwendung des Immunserums mit kurz darauf folgender Infektion oder bei therapeutischer intraperitonealer Verabreichung zur Absättigung des nach der Infektion als Lebensäußerung des Bacillus alsbald sich bildenden, vom Organimus anscheinend rasch resorbierten Bakterientoxins ungleich höhere Dosen von Immunserum, als man gewohnt ist bei den Versuchen mit Tetanus- und Diphtherieantitoxin zu verwenden, wo zur Entfaltung der vollen Giftwirkung eine bestimmte Inkubationszeit verstreicht, innerhalb deren bei einer prophylaktischen Anwendung von Immunserum eine vollständige Resorption und Verarbeitung der Immunstoffe im Organismus gewährleistet wird. Dabei bin ich mir auch sehr wohl bewußt, daß eine stärkere Konzentration des Serums an Immunstoffen anzustreben und wohl auch durch Verabreichung von stärker toxinhaltigem Filtrat zu erhalten sein wird. Demnach mußte es also gelingen, bei prophylaktischer Impfung der Meerschweinchen mit Immunserum mit der gleichen Dosis einen um so größeren Schutz gegen eine nachfolgende Infektion zu erzielen, je größer der Zwischenraum von der Serumgabe und der Infektion innerhalb von 24 Stunden, dem Optimum der Schutzwirkung, gewählt wurde. Es erhielt also Meerschweinchen Tox. 505 am 19. X. 15 5 ccm Serum des Pferdes „Marianne" vom 18. X. 15 intraperitoneal injiziert. 24 Stunden später, am 20. X. 15, also nach einer Zeit, wo man annehmen durfte, daß eine völlige Resorption und Verarbeitung der Immunstoffe im Organismus stattgefunden hatte, erfolgte die Infektion mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur „Prym", der das Kontrolltier innerhalb 24 Stunden erlag. Im Gegensatz zu Meerschweinchen Tox. 506, bei dem am 20. X. 15 5 ccm



desselben Serums erst 2 Stunden vor der Infektion gegeben wurden und bei dem zwar nicht der Tod, wohl aber eine mäßige Erkrankung eintrat, kam es bei Meerschweinchen Tox. 505 zu einer Infiltration im Bereich von 4 : 1 cm der Impfstelle mit Knistern. Die Infiltration bildete sich im Verlauf weniger Tage bis auf eine kleine bohnengroße schwielige Verdickung völlig zurück.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 505	5 ccm Serum Marianne vom 18. X. 15 intraperitoneal 11 h 30′ 19. X. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 11 h 30′ 20. X. 15	Infiltration der Impfstelle im Bereich 4 : 1 cm, Knistern, Rückgang d. Infiltr. bis auf eine bohnengr. schwiel. Verdickung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 506	5 ccm dess. Serums intraperitoneal 9 h 30′ 20. X. 15	Dasselbe	Infiltr. u. Hautabheb. im Bez. 5·5 : 1·5 cm. Deutl. Gurren. Abstoß. ein. d. Hautabhebung entspr. nekrot. Hautstückes. Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 507	Kontrolle	Dasselbe	† am 21. X. 15 frühmorgens aufgefunden. Typische Gasphlegmoneveränderungen.

Noch deutlicher trat die Schutzwirkung des Immunserums zutage, wenn man dasselbe den Versuchstieren subkutan in die Brusthaut einspritzte und 24 Stunden später an derselben Stelle eine Infektion mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur vornahm. Bei einem so behandelten Meerschweinchen-Toxin 566 gelangten keine erheblichen Krankheitserscheinungen trotz der Infektion mit der dreifach tödlichen Dosis zur Entwicklung. Es war also durch die an der Infektionsstelle vorangegangene Seruminjektion eine erhebliche lokale Schutzkraft der Gewebselemente gegen die schädigenden Einflüsse der Infektion geschaffen worden. Außer einer vorübergehenden Infiltration ließen sich an der Impfstelle keinerlei krankhafte Veränderungen des Gewebes beobachten.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 566	5 ccm Serum Marianne vom 28. X. 15 subkutan 11 h 30′ 31. X. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 11 h 30′ 1. XI. 15	Infiltration an der Impfstelle im Bezirk 2·5 : 1 cm, die sich restlos zurückbildet. Tier lebt nach 4 Wochen, gesund.
Meerschweinchen Tox. 566a	Kontrolle	Dasselbe	† am 3. XI. 15 frühmorg. aufgefunden. Typ. Gasphlegmoneveränderungrn.



Eine weit bessere prophylaktische Wirksamkeit zeigte das am 28. I. 16 entnommene Serum des Pferdes „Marianne". Dem Tiere war, nachdem es innerhalb von $17^1/_2$ Wochen 2415 ccm Filtrat erhalten hatte, eine 6 wöchentliche Ruhe gegeben worden, ehe es wieder in Behandlung genommen wurde. Das nach der Ruhe, am Beginn des zweiten Impfturnus entnommene Blutserum wies einen ziemlich erheblichen Rückgang an Immunstoffen auf. Es erhielt darauf bis zum 28. I. 16 innerhalb von $6^1/_2$ Wochen 1780 ccm Filtrat 5tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur intravenös eingespritzt. Das an diesem Tage gewonnene Serum schützte, prophylaktisch subkutan an die Stelle der nachfolgenden Infektion mit der dreifach tödlichen Dosis 24stündiger Hirnbreikultur eingespritzt, in der Dosis von 0·2 ccm das Versuchstier vor dem Tode.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 972	5 ccm Serum Marianne vom 28. I. 16 subkutan 4. II. 16	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur subkutan 5. II. 16	Auftreten einer restlos abheilenden Infiltration an der Impfstelle.
Meerschweinchen Tox. 971	4 ccm dess. Serums	Dasselbe	Dasselbe.
Meerschweinchen Tox. 970	3 ccm dess. Serums	Dasselbe	Dasselbe.
Meerschweinchen Tox. 969	2 ccm dess. Serums	Dasselbe	Auftreten einer Infiltration.
Meerschweinchen Tox. 968	1 ccm dess. Serums	Dasselbe	Auftreten einer Infiltration, die sich bis auf eine schwielige, bohnengr. Verdick. zurückb.
Meerschweinchen Tox. 982	0·6 ccm dess. Serums	Dasselbe	Auftreten einer Infiltration im Bereich 3 : 0·8 cm.
Meerschweinchen Tox. 983	0·4 ccm dess. Serums	Dasselbe	Mäßige Erkrankung im Bezirk 9·0 : 2·0 cm, die sich demark.
Meerschweinchen Tox. 984	0·2 ccm dess. Serums	Dasselbe	Mittelschwere Erkrankung im Bez. 7 : 2 cm, die sich demark.
Meerschweinchen Tox. 985 Kontrolle	5 ccm normales Pferdeserum subkutan 4. II. 16	Dasselbe	† innerhalb 36 Stunden.
Meerschweinchen Tox. 985a Kontrolle	—	Dasselbe	† innerhalb 30 Stunden.

Demnach haben die Versuche ergeben, daß man imstande ist, mit verhältnismäßig kleinen Mengen eines durch Vorbehandlung von Pferden mit einem Toxin des Fränkelschen Gasbrandbacillus gewonnenen Anti-



körpers einen absolut sicheren Schutz gegen eine Infektion mit der dreifach tödlichen Dosis 24stündiger Hirnbreikultur zu erhalten. Wie sich die Wirkung dieses Antikörpers auf das Toxin selbst verhält, das wird in späterem Zusammenhang besprochen werden.

Auch therapeutisch konnte bei Meerschweinchen eine günstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses sowohl bei Darreichung des Serums von Pferd „Marianne", als auch von Pferd „Käthe II" sowie „Luise II" gesehen werden. Je ein Tier (Meerschweinchen Tox. 501 und 545) erhielt 5 ccm Serum „Käthe II" bzw. „Marianne" 2 Stunden nach der subkutanen Infektion mit 0·4 ccm 24stündiger Hirnbreikultur intraperitoneal injiziert, also zu einer Zeit, wo bei den Tieren schon deutlich wahrnehmbare, durch den Gasbrandbacillus erzeugte Veränderungen, bestehend in einer Infiltration der Impfstelle mit Knistern nachzuweisen waren. Zunächst machte der Krankheitsprozeß nach der Einspritzung in den nächsten Stunden, während denen das einverleibte Immunserum resorbiert wurde, noch Fortschritte, um dann aber allmählich zum Stillstand zu kommen, so daß bei beiden Tieren im Gegensatz zum Kontrolltiere, bei dem trotz eingetretener Spontanperforation der großen Exsudatansammlung der Tod eintrat, die Krankheit nach Abstoßung eines nekrotischen Hautstückes durch Narbenheilung zum Abschlusse kam.

Derselbe Erfolg wurde auch durch die therapeutische Verabreichung von Serum von „Luise II" in der oben beschriebenen Versuchsanordnung erzielt.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 501	5 ccm Serum Käthe II vom 8. X. 15 intraperitoneal $11^h 30'$ 17. X. 15	0·4 ccm 24std. Hirnbreikultur subkutan an der Brust $9^h 30'$ 17. X. 15	$11^h 30'$ an der Impfst. deutl. Infiltration und Knistern. 6^h Hautabheb. i. Bez. 4 : 1·5 cm, deutliches Gurren. Inf. 18. X. Proz. nicht weitergeg. Ausg. nach Abstoß. e. nekr. Hautst. (6 : 1 cm) i. Narbenheilung. Tier lebt nach 4 Woch., ges.
Meerschweinchen Tox. 502	Kontrolle	Dasselbe	† am 18. X. 15 6^h. Typische Gasphlegmoneveränderungen.
Meerschweinchen Tox. 545	5 ccm Serum Marianne vom 8. X. 15 intraperitoneal $7^h 15'$ 27. X. 15	Dasselbe $5^h 15'$ 27. X. 15	$7^h 15'$ an d. Impfst. deutl. Infiltration und Knistern. 28. X. Hautabheb. i. Bez. 6 : 1·5 cm, deutliches Gurren. 29. X. Proz. nicht weitergeg. Zunahme d. Demark. Ausg. nach Abstoß. e. nekr. Hautstückes (4 : 1) in Narbenheil. Tier lebt nach 4 Woch., ges.



Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 534	Kontrolle	Dasselbe	† am 29. X. 15 frühmorg. aufgefunden. Typische Gasphlegmoneveränderungen.
Meerschweinchen Tox. 515a	5 ccm Serum Luise II vom 21. X. 15 intraperitoneal 2^h 29. X. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 12^h 29. X. 15	2^h deutl. Infiltr. und Knistern an der Impfstelle. $5^h 30'$ Hautabheb. i. Bez. 5: 2 cm, Knistern. 30. X. Prozeß nicht weitergeg. Ausg. nach Abstoß. e. nekr. Hautst. 5 : 2 cm in Narbheil. Tier lebt nach 14 Tag., gesund.
Meerschweinchen Tox. 516a	Kontrolle	Dasselbe	† am 31. X. 15 frühmorg. aufgefunden. Typische Gasphlegmoneveränderungen.

Wesentlich bessere Heilerfolge wurden aber erreicht, als das Immunserum bei den infizierten Meerschweinchen subkutan appliziert wurde. Ausgehend von der Annahme, daß die im Verlaufe der Erkrankung bei den infizierten Tieren entstehenden anatomischen Veränderungen hauptsächlich eine Wirkung des Toxins sind, das der Gasbrandbacillus bildet, wurde nunmehr bei kurativer Darreichung des Immunserums 2 Stunden nach der Infektion mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur der aus einer Infiltration mit deutlichem Knistern bestehende Krankheitsherd subkutan an der Grenze des Gesunden mit Serum umspritzt. Dadurch wurde eine sofortige intensive Durchtränkung derjenigen Gewebsteile mit Immunserum erzielt, die einer Schädigung durch das Toxin zunächst am meisten ausgesetzt sind, und außerdem ein Depot von Immunkörpern in unmittelbarer Nähe der Bildungsstätte des Toxins angelegt. Man darf wohl annehmen, daß dadurch unter dem Einfluß des als Katalysator wirkenden tierischen Organismus eine rasche Absättigung des an der Infektionsstelle gebildeten Toxins stattfindet, und damit auch seiner Resorption in die Blutbahn vorgebeugt wird, wodurch auch das Auftreten schwererer Störungen des Allgemeinbefindens verhindert wird.

Dies kam deutlich bei folgendem Versuche zum Ausdruck: Bei vier mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur subkutan an der Brust infizierten Meerschweinchen wurde 2 Stunden nach der Infektion der aus einer deutlichen, schmerzhaften Infiltration mit ausgesprochenem Knistern bestehende Krankheitsherd mit je 1, 2, 3 und 4 ccm Serum „Marianne“ vom 28. X. 15 umspritzt, und so ein Schutzwall gegen das Weiterschreiten der Erkrankung geschaffen. Bei dieser Behandlung genügten 2 ccm Immunserum „Marianne“,



um das Tier vor dem Tode, ja sogar vor schwerereren anatomischen Gewebsveränderungen zu bewahren. Die Dosis von 4 ccm brachte die schon entstandenen Krankheitserscheinungen nicht nur zum Stillstand, sondern sogar zum Ausheilen. Kontrollversuche mit Umspritzung von normalem Kaninchen- und Pferdeserum vermochten den Tod der Versuchstiere nicht zu verhindern.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 551	1 ccm Ser. Mar. vom 28. X. 15 subkutan um d. Infektionsstelle 12h 45' 29. X. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 10h 45' 29. X. 15	12h45' Infiltr. u. Knistern an der Impfstelle. 6h Hautabheb. i. Bez. 9 : 2·5 cm deutliches Gurren. † am 1. XI. 15 frühmorgens aufgefunden.
Meerschweinchen Tox. 552	2 ccm dess. Ser. subkutan um d. Infektionsstelle 12h 45' 29. X. 15	Dasselbe	12h 45' Infiltr. a. d. Impfst. 6h Infiltr. i. Bez. 7 : 2 cm, kein Knist., keine Hautabheb. Abstoß. e. kirschkerngr. Hautstückes, Narbenheilg. Tier lebt nach 4 Woch., gesund.
Meerschweinchen Tox. 553	3 ccm dess. Ser. subkutan um d. Infektionsstelle 12h 45' 29. X. 15	Dasselbe	12h 45' Infiltr. u. Knist. an d. Impfstelle. 6h Infiltr. u. leicht. Knist. im Bez. 6 : 1·5 cm, k. Hautverf. Abstoß. e. dopp. linsengr. nekr. Hautstückes, Narbenheilg. Tier lebt nach 4 Woch., gesund.
Meerschweinchen Tox. 554	4 ccm dess. Ser. subkutan um d. Infektionsstelle 12h 45' 29. X. 15	Dasselbe	12h 45' Infiltr. u. Knist. an d. Impfstelle. 6h Infiltr. i. Bez. 5 : 0·5 cm, kein Knist., k. Hautabheb. 31. X. 15 Infiltr. restl. zurückgegangen. Tier lebt nach 4 W,. gesund.
Meerschweinchen Tox. 563	Kontrolle	Dasselbe	† frühmorgens am 31. X. 15 aufgefunden. Typische Gasphlegmoneveränderungen.

Endlich wurde die subkutane und intraperitoneale Darreichung des Immunserums zum Zwecke der therapeutischen Einwirkung miteinander kombiniert, und zwar erhielt je ein Meerschweinchen 1, 2 und 3 ccm Serum „Marianne“ vom 28. X. 15 2 Stunden nach der Infektion mit 0·3 ccm 24stündiger Hirnbreikultur um den Krankheitsherd subkutan und gleichzeitig je 3 ccm desselben Serums intraperitoneal einverleibt.

Auch diese Kombination in der Darreichung des Serums erwies sich als gut wirksam, indem bei allen derart behandelten Tieren die Erscheinungen der Gasphlegmoneerkrankung zum Stillstand und zur Ausheilung kamen.



Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 559	1 ccm Ser. Mar. v. 28. X. 15 um d. Infektionsst. + 3 ccm dess. Ser. intraperit. 1 h 29. X. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur Prym subkutan an der Brust 11 h 29. X. 15	1 h Infiltration und Knistern an der Impfstelle. 6 h Infiltr. i. Bez. 10 : 3 cm, leicht. Knist. i. Ber. d. Impfstelle. Restl. Rückbild. d. Infiltr. Tier lebt nach 4 Woch., ges.
Meerschweinchen Tox. 560	2 ccm Ser. Mar. v. 28. X. 15 um d. Infektionsst. + 3 ccm dess. Ser. intraperit. 1 h 29. X. 15	Dasselbe	1 h Infiltration und Knistern an der Impfstelle. 6 h Infiltr. u. Knist. i. Bezirk 8 : 2·5 cm, k. Hautverfärb. Restlose Rückbild. d. Infiltr. Tier lebt nach 4 Woch., ges.
Meerschweinchen Tox. 561	3 ccm Ser. Mar. v. 28. X. 15 um d. Infektionsst. + 3 ccm dess. Ser. intraperit. 1 h 29. X. 15	Dasselbe	1 h Infiltration und Knistern an der Impfstelle. 6 h Infiltr. u. Knist. i. Bezirk 5·5 : 1 cm, k. Hautverfärb. Restlose Rückbild. d. Infiltr. Tier lebt nach 4 Woch., ges.
Meerschweinchen Tox. 563 Kontrolle	—	Dasselbe	† am 31. X. 15 frühmorgens aufgefunden. Typische Gasphlegmoneveränderungen.

Schließlich wurde dann noch versucht, 4 bzw. 6 Stunden nach der Infektion mit der dreifach tödlichen Dosis 24stündiger Hirnbreikultur durch Umspritzen des Krankheitsherdes mit fallenden Dosen von Immunserum die Versuchstiere vor dem Tode zu retten. Das Ergebnis zeigt die folgende Aufstellung.

Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 620	5 ccm Ser. Mar. v. 7. XII. 15 um d. Infektionsst. 6 h 30′ 9. XII. 15	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur subk. an d. Br. 3 h 30′ 9. XII. 15	6 h 30′ Hautabhebung u. Gurr. im Bezirk 2 : 1 cm. Proz. geht zun. weiter, heilt dann m. zieml. ausgedehnter Hautnekr. u. Vernarb. aus.
Meerschweinchen Tox. 621 Kontrolle	—	Dasselbe	† am 12. XII. 15 früh aufgef. Typische Gasphlegmoneveränderungen.
Meerschweinchen Tox. 1007	3 ccm Ser. Mar. vom 9. II. um d. Infektionsst. 6 h 30′ 10. II. 16	0·3 ccm 24std. Hirnbreikultur 12 h 30′ 10. II. 16	6 h 30′ Infiltr. u. Knist. im Bezirk 5·5 : 3 cm. Hautnekr. i. einmarkstückgr. Bezirk, Narbenheilung.
Meerschweinchen Tox. 1008	2 ccm Ser. Mar. vom 9. II. um d. Infektionsst. 6 h 30′ 10. II. 16	Dasselbe	6 h 30′ Infiltration u. Knistern im Bezirk 5·5 : 3 cm. Hautnekr. i. Bez. 4 : 2 cm, Narbenheilung.



Tier	Behandlung	Infektion	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 1009	1 ccm Ser. Mar. vom 9. II. um d. Infektionsst. 6h30′ 10. II. 16	Dasselbe	6h 30′ Infiltration u. Knistern im Bezirk 6 : 3 cm. Hautnekrose im Bezirk 6:2 cm, Narbenheilung.
Meerschweinchen Tox. 1010	0·8 ccm Serum Mar. v. 9. II. an der unter. Stelle d. Infektionsst. 6h30′ 10. II. 16	Dasselbe	6h 30′ Infiltr. mit Hautabheb. u. Gurr. i. Bez. 7 : 3 cm. Hautnekrose im Bezirk 9: 2·5 cm, Narbenheilung.
Meerschweinchen Tox. 1011	0·5 ccm Serum Mar. v. 9. II. an d. unteren Pol d. Infektionsst. 6h30′ 10. II. 16	Dasselbe	6h 30′ Infiltr. u. Knistern im Bezirk 5·5 : 3 cm. Schwere Gasphlegmoneveränderungen, lebt weiter infolge Spontanperforation
Meerschweinchen Tox. 1012	Kontrolle	Dasselbe	† am 14. II. 16 früh aufgef. Typ. Gasphlegmoneveränderg.

Eine später als 6 Stunden nach der Infektion einsetzende Behandlung mit Immunserum dürfte bei Meerschweinchen kaum noch eine Aussicht auf Erfolg haben, da in einzelnen Fällen die Erkrankung bei den Tieren schon in 12 Stunden zum Tode führte.

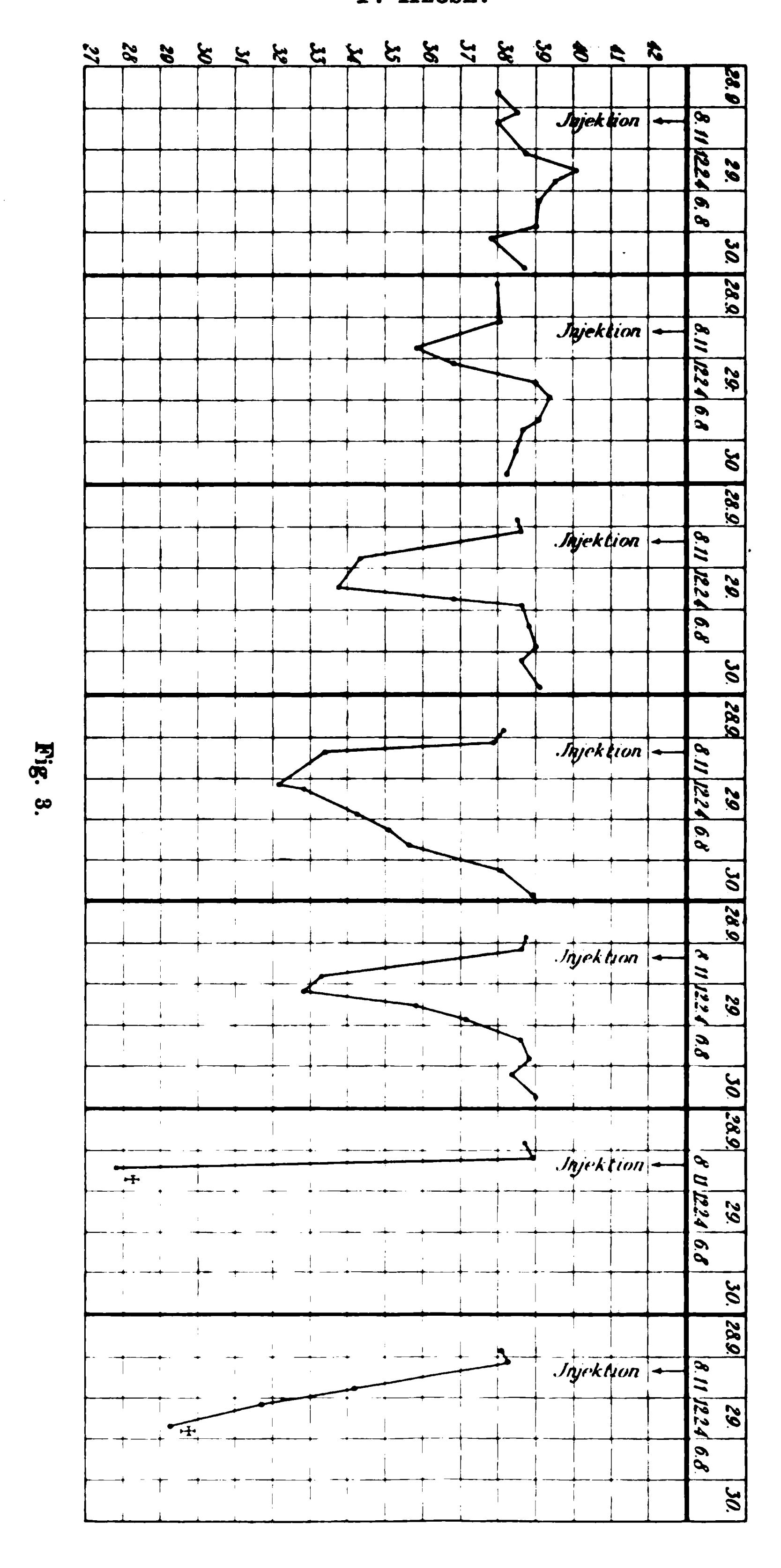
Damit war der Immunisierungswert des Serums und auch sein Heilwert gegenüber einer spezifischen Infektion erwiesen.

Es war nun weiter der Beweis zu erbringen, ob das von den mit Toxin vorbehandelten Pferden gewonnene Heilserum als ein rein antitoxisches angesprochen werden durfte, d. h. ob das Serum tatsächlich toxinneutralisierende Kraft besitzt. Als Indikator für die erzielte Toxinabsättigung wurde der Tierkörper, Meerschweinchen, benutzt, und zwar erhielten sieben Meerschweinchen 5, 4, 3, 2, 1 und 0·5 ccm Serum „Marianne" vom 27. IX. intraperitoneal einverleibt. 24 Stunden später erfolgte die intraperitoneale Einspritzung einer sicher tödlichen Toxindosis (3 ccm Filtrat 14tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur mit Schlemmkreidezusatz). Entsprechend der Höhe der Serumdosen und der dadurch erzielten Toxinabsättigung zeigten sich bei den Tieren mehr oder minder schwere Allgemeinsymptome und Temperatursenkungen. 2 ccm des Serums bewahrten die Versuchstiere vor dem Tode, 1 ccm vermochte den Tod des Tieres hinauszuschieben, 0·5 ccm konnten das Tier nicht mehr vor dem Eingehen schützen. In einem weiteren Versuche, der mit dem 4 Wochen später, nach Weiterbehandlung, entnommenen Serum des Pferdes „Marianne" gemacht wurde, zeigte sich ein deutliches Steigen des Gehaltes an antitoxischen Stoffen im Serum. Von diesem am 28. X. gewonnenen Serum vermochten 0·3 ccm so viel Toxineinheiten abzusättigen, daß das damit behandelte Versuchstier zwar erheblich erkrankte, aber doch im Gegensatze zu dem Kontrolltiere am Leben blieb.



Tier	Behandlung	Toxingabe	Verlauf
Tox. 349	5·0 ccm Serum Marianne vom 28. IX. 15 10^h intraperitoneal	3·0 ccm Filtrat 14täg. 5proz. Traubzbouillkur 24 Std. später intraperitoneal	3 Stdn. nach der Injektion Temperaturanstieg von 38·5° auf 40°, keine Allgemeinerscheinungen, Tier lebt nach 4 Wochen.
Tox. 350	4·0 ccm dess. Serums 10^h intraperitoneal	Dasselbe	1 Stde. nach d. Injektion Temperaturabfall v. 38·1 auf 35·8° leichte Allgemeinerscheingn., Tier lebt nach 4 Wochen.
Tox. 351	3·0 ccm dess. Serums 10^h intraperitoneal	Dasselbe	2 Stdn. nach d. Injekt. Temperaturabfall v. 38·6 auf 33·7°. Ziemlich erhebl. Allgemeinerscheingn. Tier lebt n. 4 Woch.
Tox. 352	2·0 ccm dess. Serums 10^h intraperitoneal	Dasselbe	2 Stdn. nach d. Injekt. Temperaturabf. v. 37·9° a. 32·2°. Erhebl. Allgemeinerscheingn. Tier erholt sich u. lebt n. 4 W.
Tox. 353	1·0 ccm dess. Serums 10^h intraperitoneal	Dasselbe	2 Stdn. n. d. Injekt. Temperaturabfall von 38·6° auf 32·8°. Erhebl. Allgemeinerscheinungen, Tier erholt sich zun., † 8 Tage nach d. Einspr. Ausstr. steril.
Tox. 375	0·5 ccm dess. Serums 10^h intraperitoneal	Dasselbe	3 Stdn. nach d. Injektion Temperaturabf. v. 38·9° auf unter 29°. Tier stirbt 3½ Stdn. n. d. Einspr. Ausstriche steril.
Tox. 354	Kontrolle	Dasselbe	4 Stdn. nach d. Einspr. Temperaturabf. v. 38·3° a. 29·3°, schwere Allgemeinerscheingn., Tier stirbt 5 Stdn. nach der Einspritzg. Ausstriche steril.
Tox. 924	4 ccm Serum Marianne vom 28. I. intraperitoneal 12^h 29. I. 16	3 ccm Filtrat 5täg. 5proz. Traubzbouillk. intraperitoneal 12^h 30. I. 16	Tier lebt.
Tox. 925	3 ccm dess. Ser. 12^h 29. I. 16	Dasselbe	Tier lebt.
Tox. 926	2 ccm dess. Ser. 12^h 29. I. 16	Dasselbe	Tier lebt.
Tox. 927	1 ccm dess. Ser. 12^h 29. I. 16	Dasselbe	Tier lebt.
Tox. 928	0·5 ccm dess. S. 12^h 29. I. 16	Dasselbe	Tier lebt.
Tox. 929	0·3 ccm dess. S. 12^h 29. I. 16	Dasselbe	Tier lebt.
Tox. 930	Kontrolle	2·5 ccm dess. Filt. 12^h 30. I. 16	† 13. I. 16 frühmorgens aufgef. Ausstriche steril.





27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
28.9.
8.11
12.24
6.8
29.
30.
Injektion
Injektion
Injektion
Injektion
Injektion
Injektion
Injektion

Fig. 3.

Nachdem diese Versuche den Immunisierungswert des Serums gegen eine spezifische Intoxikation ergeben hatten, konnte des weiteren auch sein Heilwert gegen eine solche sichergestellt werden.

Sechs Meerschweinchen erhielten eine als sicher tödlich ermittelte Toxindosis, 3 ccm Filtrat 5tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur mit Schlemmkreidezusatz, 1 Stunde danach 4, 3, 2, 1, 0·5 und 0·3 ccm Serum „Marianne" vom 28. X. intraperitoneal eingespritzt. Die Allgemeinerscheinungen der Giftwirkung bildeten sich nach der Serumverabreichung sichtlich rasch zurück; der auf die Toxineinspritzung einsetzende Temperaturrückgang kam zum Stillstand, die Körperwärme stieg wieder an, die Tiere erholten sich völlig bis auf das mit 0·3 ccm Immunserum und das mit 5 ccm normalem Pferdeserum behandelte, die beide ebenso wie die Kontrolle zum Exitus kamen.

Tier	Toxindosis	Immunserum Mar. v. 28. X.	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 904	3 ccm	4 ccm	Tier lebt.
Meerschweinchen Tox. 905	3 „	3 „	Tier lebt.
Meerschweinchen Tox. 906	3 „	2 „	Tier lebt.
Meerschweinchen Tox. 907	3 „	1 „	Tier lebt.
Meerschweinchen Tox. 908	3 „	0·5 „	Tier lebt.
Meerschweinchen Tox. 909	3 „	0·3 „	†
Meerschweinchen Tox. 910 Kontrolle	3 „	5 ccm normales Pferdeserum	†
Meerschweinchen Tox. 911 Kontrolle	3 „	—	†

Ferner wurde versucht, durch Mischung von Toxin und Antitoxin im Reagenzglas eine Absättigung beider, dem Gesetz der Multipla entsprechend, zu erzielen. Als Toxineinheit wurde die Dosis angenommen, die bei intrakutaner Einspritzung in die Brusthaut von Meerschweinchen eine deutliche, für die Toxinwirkung charakteristische Hautnekrose mit Ausgang in Narbenheilung erzeugte. Als solche wurden 0·02 ccm Filtrat einer 3tägigen 5prozentigen Traubenzuckerbouillonkultur mit 2 Prozent Pepton- und 4 Prozent Eiweißgehalt ermittelt. Diese Toxineinheit wurde

im Reagenzglas mit fallenden Dosen von Immunserum des Pferdes „Marianne“ vom 28. X. 15 zusammengebracht und nach 1stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° intrakutan auf Meerschweinchen, die an der Brust enthaart waren, verspritzt. Dabei zeigte sich, daß 0·06 ccm Serum „Marianne“ vom 28. X. die Wirkung von 0·02 ccm der benutzten Giftlösung aufhob. Demnach mußten 0·3 ccm Serum 5 Toxineinheiten = 0·1 ccm Filtrat und 1·8 ccm Serum 30 Toxineinheiten = 0·6 ccm Filtrat neutralisieren. Daß dies der Fall ist, zeigt die folgende Aufstellung.

Tier	Gemisch 1 Std. 37°	Anwendung	Verlauf
Tox. 853	0·02 ccm Tox. + 0·04 „ Immser.	intrakutan	nach 48 Stunden Infiltration der Impfstelle.
Tox. 867	0·02 ccm Tox. + 0·06 „ Immser.	„	nach 48 Stunden Impfstelle reaktionslos.
Tox. 868	0·1 ccm Tox. + 0·3 „ Immser.	„	nach 48 Stunden Impfstelle reaktionslos.
Tox. 869	0·6 ccm Tox. + 1·8 „ Immser.	subkutan	nach 48 Stunden Impfstelle reaktionslos.
Tox. 854 Kontrolle	0·02 ccm Tox.	intrakutan	Hautnekr. in $^1/_2$ linsengroß. Bezirk. Narbenheilung.
Tox. 856 Kontrolle	0·1 ccm Toxin	„	Hautnekrose in linsengroßem Bezirk. Narbenheilung.
Tox. 807 Kontrolle	0·3 ccm Toxin	subkutan	Infiltration in bohnengroßem Bezirk. Narbenheilung.

Auch durch intraperitoneale Einverleibung eines Toxin-Antitoxingemisches, das 1 Stunde bei 37° gestanden hatte, konnte eine Absättigung des Toxins durch das Antitoxin des Serums nachgewiesen werden. Die intraperitoneal für Meerschweinchen sicher tödliche Dosis Toxin — 2·5 ccm Filtrat 7tägiger 5prozentiger Traubenzuckerbouillonkultur — wurde durch Mischung im Reagenzglas mit 4·5 ccm Serum „Marianne“ vom 28. I. 16 in ihrer Wirkung völlig aufgehoben. Ebenso sättigte die doppelte Serummenge die doppelt tödliche Toxindosis ab, ein mehrfaches Multiplum konnte wegen der dazu notwendig werdenden Flüssigkeitsmenge nicht geprüft werden. (S. nächste Tabelle.)

Versuche, ein hochwertigeres Immunserum herzustellen, sind im Gange. Ob dieses dann auch bei der Behandlung der infolge Infektion mit dem Fränkelschen Gasbrandbazillus entstandenen Gasphlegmoneerkrankungen unserer Verwundeten nutzbringende Verwendung finden kann, muß die Zukunft lehren. Vor allem dürfte es seine Wirksamkeit ebenso wie das Tetanusantitoxin bei prophylaktischer Verabreichung voll



Tier	Gemisch	Anwendung	Verlauf
Meerschweinchen Tox. 1066	2·5 ccm Tox. + 4·5 „ Serum Mar. v. 28. IX. 1 Std. 37°	intraperitoneal	Tier lebt.
Meerschweinchen Tox. 1078	5 ccm Tox. + 9 ccm Serum Mar. v. 28. IX. 1 Std. 37°	„	Tier lebt
Meerschweinchen Tox. 105	2·5 ccm Toxin	„	† nach 12 Stunden.

entfalten. Die Einspritzung des Gasbrandheilserums wird vom Menschen reaktionslos vertragen. Das Auftreten anaphylaktischer Erscheinungen — wenn man damit in der Praxis überhaupt rechnen will — ist wohl bei prophylaktischer Anwendung kaum zu fürchten, da die Verabreichung des Tetanus- und Gasbrandantitoxins zeitlich zusammenfallen könnte. Ob nicht für die Praxis die Herstellung eines polyvalenten Immunserums in Betracht zu ziehen sein wird, wird von der Feststellung abhängen, ob die Gasphlegmoneerkrankungen häufiger durch andere Erreger bedingt sind, und ob die hier gefundenen Tatsachen auch für die anderen bekannten Erreger Geltung haben.

Zusammenfassung.

1. Der Fränkelsche Gasbrandbacillus bildet ein Toxin, dessen Nachweis im Blutserum von an Gasphlegmone erkrankten Verwundeten, in der Exsudatflüssigkeit infizierter Meerschweinchen und in Traubenzuckerbouillonkulturen des Bacillus gelungen ist, und dessen Resorption als Hauptursache des Todes der Versuchstiere und der Menschen angesprochen wird.

2. Das Toxin ist ziemlich thermostabil, es wird durch Einleiten von O und Zugabe von 0·5 Prozent Karbol nicht wesentlich geschädigt. Auch Sonnenlicht beeinträchtigt seine Wirksamkeit nach einigen Stunden nicht merklich.[1]

3. Durch subkutane Einverleibung des Toxins konnten die für die Gasphlegmone charakteristischen, anatomischen Gewebsveränderungen, durch intraperitoneale ein schweres, unter den Anzeichen der Dyspnoe stehendes Allgemeinkrankheitsbild, eventuell der Tod der Versuchstiere erzeugt werden.

[1] Auch von anderen Stämmen des Fränkelschen Gasbrandbacillus konnte, soweit geprüft, das gleiche Toxin nachgewiesen werden.



4. Durch entsprechende Vorbehandlung von Kaninchen, Eseln und Pferden gelang es, ein Immunserum zu gewinnen, das bei prophylaktischer und therapeutischer Verabreichung eine wesentliche Erkrankung der Versuchstiere trotz der Infektion mit der dreifach tödlichen Dosis 24stündiger Hirnbreikultur abwendete, bzw. bestehende Krankheitserscheinungen zur Rückbildung brachte.

5. Da das Immunserum gegenüber einer spezifischen Intoxikation einen Immunisierungs- und Heilwert aufwies, und da es gelang, Toxin und Antitoxin dem Gesetz der Multipla entsprechend abzusättigen, so wird dasselbe als ein antitoxisches angesprochen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Generalarzt Prof. Bonhoff für die Anregung und Förderung meiner Arbeit meinen gehorsamsten Dank zu sagen.

Nachtrag bei der Korrektur.

Günstige Resultate sowohl in prophylaktischer wie in therapeutischer Beziehung wurden auch mit einem von einem Esel „Hildegard" gewonnenen antibakteriellen Serum erzielt. Im Verlauf von 8 Monaten erhielt dieses Tier in steigenden Dosen 348 ccm 24stünd. 1prozentige Traubenzuckerbouillonkultur „Prym" subkutan verabreicht; auf die Einspritzung reagierte er stets mit einer lokalen Erkrankung, bestehend in einer ödematösen Schwellung mit Knistern und Temperatursteigerung. Das 10 Tage nach der letzten Einspritzung entnommene Serum schützte prophylaktisch 2 Stunden vor der nachfolgenden Infektion mit 0·5 ccm 24stünd. Hirnbreikultur subkutan gegeben in der Dosis von 0·5 ccm Meerschweinchen vor dem Tod, therapeutisch 2 Stunden nach der Infektion mit 0·5 ccm 24stünd. Hirnbreikultur subkutan um die Infektionsquelle gespritzt in der Dosis von 1 ccm. Eine Mischung von 0·5 ccm 24stünd. Hirnbreikultur mit 0·5 ccm Serum „Hildegard", nach $^1/_2$stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° Meerschweinchen subkutan injiziert, führte zu keiner erheblichen Erkrankung des Tieres. Die Kontrolltiere starben innerhalb 24 Stunden.

Literaturverzeichnis.

1. E. Fränkel, *Über Gasphlegmonen.* 1893.
2. v. Hibler, *Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben.* 1908.
3. Kolle-Wassermann, *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* 1913.



[Aus den Etappenkrankenhäusern in Ersindjan.]

Über die Ergebnisse der Immunisierungsversuche gegen Typhus exanthematicus.

Von

Prof. Dr. **H. Hamdi**
in Haidar-Pascha.

Im Jahre 1915 sollten mit Genehmigung des Herrn Armeearztes Tefik Salim Bey in den Krankenhäusern der dritten Armee Immunisierungsversuche gegen Flecktyphus mit inaktiviertem Krankenblut angestellt werden. Infolge eines unglücklichen Umstandes wurde zu diesem Zwecke durch Dr. H. O.[1] von Flecktyphusrekonvaleszenten Blut entnommen, defibriniert aber ohne vorherige Inaktivierung, 5 ccm pro Person, subkutan auf einmal injiziert. Im ganzen wurden 120 Personen auf diese Art geimpft. Das Ergebnis war, daß einer von diesen am 14. Tage an Flecktyphus erkrankte und starb. Nach geraumer Zeit erkrankten noch einige der Geimpften an Fleckfieber, das aber gutartig verlief. Daraus konnte man schließen, daß diese Impfungsweise zwar keine absolute Immunität gewährt, wohl aber einen milderen Verlauf der Krankheit zur Folge hat.

Hierauf wurden wieder 310 Personen von H. O. mit dem defibrinierten, nicht inaktivierten Blut von Patienten im floriden Exanthem geimpft, und zwar jede Person mit 5 ccm subkutan. Von diesen erkrankten 174 Personen; 49 davon starben; d. h. 56 Prozent Erkrankungen, 28 Prozent Todesfälle.[2]

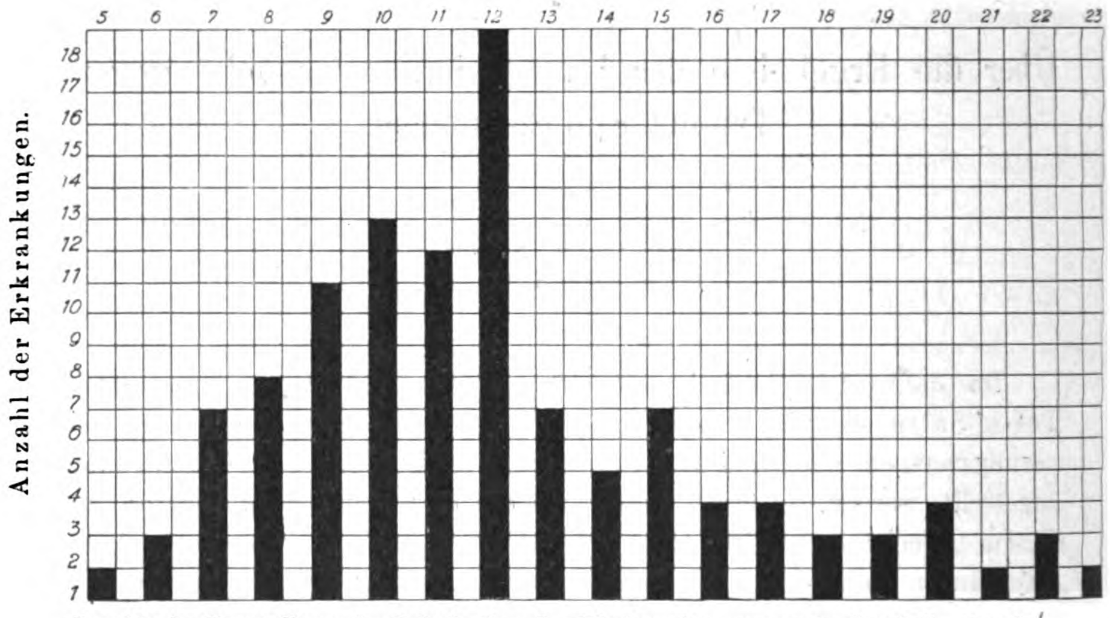
---

[1] Bei Dr. H. O. wurden Anzeichen einer geistigen Störung festgestellt, die sich bald zu einer ausgesprochenen Geisteskrankheit entwickelten.

[2] Erkrankungen am 1., 2. und 3. Tage nach der Impfung wurden dabei nicht mitgezählt, weil zurzeit eine Typhusepidemie herrschte, und infolgedessen die zur Impfung kommenden Personen bereits im Stadium der Inkubation dieser Krank-



Es schien uns für die kritische Sichtung der Versuchsfälle von Bedeutung, festzustellen, wie lange die Inkubationsperiode bei den einzelnen Personen sein kann, und wie dieselbe sich prozentual auf die einzelnen Tage nach der Ansteckung verteilt. Bei den etwa 150 Personen, die nach der Impfung erkrankten, konnte ich folgende sichere Feststellung machen, deren graphische Darstellung ich anbei wiedergebe.



Graphische Darstellung der Inkubation des Flecktyphus, prozentual auf die einzelnen Tage verteilt.

Daraus können wir ersehen, daß die kürzeste Inkubationsperiode 5 Tage, die längste 23 Tage beträgt. Vom 5. Tage an steigt die Häufigkeit des Krankheitsausbruchs, um ihren höchsten Grad am 12. Tage zu erreichen. Von da ab beobachtet man eine plötzliche Abnahme, die zwar unregelmäßig aber stetig bis zum 23. Tage anhält. Danach fällt der Krankheitsausbruch bei mehr als $^2/_3$ von 100 Fällen in die Zeit bis zum 12. Tage nach der Infektion. Ich glaube, daß die Dauer der Inkubationsperiode von der Virulenz des Ansteckungsstoffes oder des Injektionsblutes abhängt, da mit demselben Blut in demselben Moment geimpfte Leute

---

heit stehen konnten. Wenn auch angenommen werden kann, daß die Impfung die Inkubationsperiode verkürzt so kann man doch den Ausbruch der Krankheit vor Ablauf von 5 Tagen nicht ihr zuschreiben, weil die mindeste Inkubationsperiode 5 Tage beträgt. Außerdem sind diejenigen Personen nicht mitgezählt, **die 25, 31, 35, 37 Tage nach der Impfung** erkrankt sind.

ziemlich zu gleicher Zeit erkrankten, so daß man einen größeren persönlichen konstitutionellen Einfluß nicht annehmen kann.

Was die Nichterkrankung der Leute anbetrifft, die auf die Weise geimpft worden sind, so kann man wohl bei einigen von ihnen eine stärkere Tätigkeit der Phagozytose, bei anderen eine hereditäre Immunität annehmen, während bei einigen wiederum daran gedacht werden muß, daß das vom Kranken entnommene Blut nach der Vorbereitung nicht sogleich injiziert wurde, so daß es mit der Zeit seine Virulenz verlor. Letzteres muß man besonders deshalb annehmen, weil bei der gruppenweisen Impfung die letztgeimpften Personen, so die Mitglieder des roten Halbmondes von Konia, nicht erkrankten.

Gleichzeitig wurden von den Mitgliedern des deutschen roten Kreuzes in Ersindjan Immunisierungsversuche gegen Flecktyphus ausgeführt. Diese injizierten subkutan Flecktyphusblutserum, das sie mit Chloroform inaktiviert hatten, etwa 20 Personen ihrer Mitglieder. Sicher ist, daß durch diese Impfungsweise keiner erkrankte, aber daß sie eine genügende Immunität gewährte, kann nicht mit Sicherheit behauptet werden. Denn einige von diesen Geimpften erkrankten nach mehreren Monaten an Flecktyphus, der aber gutartig verlief.

Außer den beschriebenen Verfahren wurde noch eine andere Methode zur Immunisierung gegen Flecktyphus erprobt, die seit langer Zeit von Tefik Salim Bey in den verschiedenen Krankenhäusern der dritten Armee angewandt wird. Diese besteht darin, daß das im floriden Exanthem vom Kranken entnommene Blut defibriniert, bei 60° Temperatur eine Stunde inaktiviert und pro Person 5 ccm subkutan auf einmal injiziert wird. Dieses Verfahren hat bisher gar keine gesundheitlichen Gefahren gezeitigt. Jedoch muß ich gestehen, daß ich mich nicht ganz von seiner absolut sicheren Wirkung überzeugen konnte, da eine Zusammenstellung aller Typhusfälle zeigte, daß fast in jeder Woche Geimpfte angesteckt worden waren, deren Krankheit allerdings gutartig verlief.

Über eine neue Art des Verfahrens zur Immunisierung gegen Fleckfieber habe ich in Ersindjan vom September 1915 an eine Reihe von Versuchen angestellt, die ich im folgenden mitteilen möchte.

Die Hauptgrundlage dieses Verfahrens besteht darin, daß man durch fortgesetzte Injektion von Krankenblut den Körper der zu immunisierenden Person für das Typhusgift unempfindlich macht, und zur Inaktivierung des Injektionsblutes nicht nur die Hitze, sondern auch die Kälte und ein längeres Stehenlassen gebraucht. In der Tat habe ich mich selbst mit dem durch 24stündiges Stehenlassen in der Kälte inaktivierten Blute zuerst geimpft.



Nach einiger Zeit bekam ich während der Autopsie eines vor 1 bis 2 Stunden an Flecktyphus gestorbenen Patienten bei der Eröffnung der Schädelhöhle eine Wundinfektion am Finger, die eine Vereiterung der Achselhöhlendrüse nach sich zog. Diese wurde von Dr. Feridoun Bey geöffnet und behandelt. Nach Eröffnung des Abszesses fiel die anfänglich hohe Temperatur. Am nächsten Tage aber (d. h. 21 Tage nach der Infektion am Finger und $2^1/_2$ Monate nach der Impfung!) begann die Temperatur wieder allmählich zu steigen, so daß man an Typhus denken mußte, der sich auch nach einigen Tagen zweifelsfrei feststellen ließ. Trotz der heftigen Infektionsreaktion des Körpers, die sich durch Albuminurie nach 2 Tagen, positive Diazoreaktion, Typhusexanthem kund tat, und obgleich ich durch die vorangegangene Wundinfektion bereits geschwächt war, verlief doch die Krankheit gutartig. Ich glaube annehmen zu können, daß dieser Umstand auf die Wirkung der vorhergehenden Impfung zurückzuführen ist.

Schon vorher hatte ich auf den gutartigen Krankheitsverlauf bei denjenigen hingewiesen, die vor ihrer Ansteckung geimpft worden waren. Hieraus folgerte ich, daß der Grund, weshalb die bisherigen Impfverfahren nicht eine absolute Immunität zu gewähren vermochten, in der geringen Dosierung oder in der mangelhaften Art des Verfahrens liegen mußte. Ich dachte mir, daß ein ähnliches Verfahren wie bei Abdominaltyphus oder Cholera durch fraktionierte Injektionen besser zum Ziele führen würde und machte meine diesbezüglichen Versuche zuerst an 19 zum Tode verurteilten Personen, die sich damit bereitwilligst einverstanden erklärten in der Aussicht, bei günstigem Ausgang begnadigt zu werden, was auch nachträglich der Fall war. Zur Impfung dieser Personen habe ich folgende Impfstoffe dargestellt:

1. Von Flecktyphuspatienten im floriden Exanthem (6 bis 10 Tage nach Ausbruch der Krankheit) entnommenes, defibriniertes Blut, das 24 bis 48 Stunden im Schnee gestanden hatte oder $^1/_2$ Stunde bei 60 bis 62° inaktiviert worden war.

2. Rekonvaleszentenblut, und zwar während der ersten Woche meist in den ersten 2 Tagen nach Abfall der Temperatur entnommen, wurde defibriniert und mindestens 24 Stunden in der Kälte aufbewahrt oder wie oben $^1/_2$ Stunde bei 60 bis 62° inaktiviert.

3. Ein Gemisch von dem nach der 1. und 2. Methode hergestellten Blut, und zwar von Methode I 1 Teil, von Methode II 2 Teile. Dieser Mischung geben wir mit Tefik Salim Bey den Namen „sensibilisiertes Impfblut".

4. Rinderpestserum.



Mit diesen 4 verschiedenen Impfstoffen wurden je 2 bis 3 Verurteilte behandelt, wie aus der weiter unten angeführten Tabelle ersichtlich ist. Die mit den Impfstoffen 1 bis 3 behandelten Individuen wurden 10 bis 23 Tage, die mit Rinderpest injizierten 5 bis 6 Tage nach der Impfung mit dem Blute von Flecktyphuskranken im floriden Exanthem gespritzt, welches ohne vorherige Defibrinierung oder Inaktivierung direkt vom Kranken entnommen, mit derselben Spritze den Versuchspersonen eingeführt wurde; und zwar bekam jede 1 bis 5 ccm[1]. Dieser letzteren Injektionsmasse gebe ich den Namen des „absoluten Immunitätsblutes".

Das Resultat dieser Versuchsreihe war absolut positiv; keine der geimpften Personen erkrankte. Durch dieses Ergebnis ermutigt, stellten sich nun bei mir freiwillig Personen ein, die gleichfalls geimpft zu werden wünschten. Ich wandte bei ihnen wahllos eine der vier Methoden an.

Über das Ergebnis dieser nach den verschiedenen Methoden Geimpften, sowie über ihre Anzahl und Resultate soll folgende Tabelle Aufschluß geben.

Impfungstage	1 ccm	2 ccm	3 ccm	4 ccm	5 ccm	6 ccm	7 ccm	8 ccm	9 ccm	Anzahl der Impfungen	Ergebnis	
1. Blut v. frischen Exanthemstad. .	1	—	—	2	—	—	3	—	—	89	+	41 davon mit Wärme inaktiviert.
2. Rekonvaleszentenblut	1	—	—	2	—	—	3	—	—	7	+	
	2	—	—	—	—	3	—	—	—	47	+	8 desgl.
3. Sensibilisierter Impfstoff . . .	2	—	—	—	—	3	—	—	—	19	+	
										162		
4. Rinderpestserum	5	—	—	7	—	—	—	—	10	24	∓	3 davon erkrankt.

Außer den in der Tabelle Erwähnten wurden noch 4 Personen mit dem durch Chloroform inaktivierten Blut geimpft und dann 23 Tage später mit dem absoluten Immunitätsblut eingespritzt, ohne daß einer von ihnen erkrankte. Hierbei wurde folgendermaßen verfahren. Vor dem Inaktivieren mit Chloroform wurde das Blut defibriniert und nach Verdunsten des Chloroforms der Rückstand vor dem Gebrauch durchgeschüttelt, so daß die vorhandenen zelligen Elemente auch mit zur Injektion gelangten. Später wurden in Erzerum noch andere Leute zum Teil mit dem 1. und zum Teil mit dem 2. und 3. Impfstoff eingespritzt, und zwar wurde jede

[1] Zu Anfang der Versuchsreihe begann ich die Injektionen mit 5 ccm, mußte aber bald diese Menge auf weniger reduzieren, weil sich heftige Reaktionserscheinungen, Fieber, ikterische Verfärbung der Cutis, Magen-Darmstörungen bemerkbar machten, die etwa 2 Tage anhielten.



Person 3mal geimpft. Von einer nachträglichen Einspritzung mit absolutem Immunitätsblut wurde bei diesen abgesehen.

Aus der Tabelle ersieht man, das man durch Einspritzung des Blutes bei floridem Exanthem, am 1. Tage 1 ccm, am 4. 2 ccm, am 7. 3 ccm, die besten Resultate bekommt. Dagegen erkrankten durch die Injektion des absoluten Immunitätsblutes von 7 Patienten 2 5 Tage nach der Injektion, bei denen am 1. Tage 2 ccm und am 6. Tage 3 ccm eingespritzt worden waren. Daraus folgt, daß eine 3malige Injektion absolut notwendig ist, um Immunität zu gewähren. Die Zwischenzeit zwischen den einzelnen Injektionen betrug in einigen Fällen 4 bis 5 Tage.

Meiner Ansicht nach gibt den besten Impfstoff das Rekonvaleszentenblut ab, welches nach der oben erwähnten Art der 3maligen Einspritzung gute Resultate liefert; außerdem kann man es mit ebenso gutem Erfolge in 2 Sitzungen einspritzen, und zwar am 1. Tage 2 ccm und am 6. Tage 3 ccm. Es scheint mir, daß das Rekonvaleszentenblut noch reich genug an Mikroorganismen und Toxinen ist, um Immunität gewähren zu können; denn nach Abfall der Temperatur ist das Rekonvaleszentenblut nach 2 Tagen sicher noch infektiös. Andererseits müssen sich im Rekonvaleszentenblut noch eine Menge abgestorbener Mikrobenleiber befinden; da außerdem sich bereits eine Menge Antikörper gebildet haben müssen, so kann bei Personen, die angesteckt zur Einspritzung gelangen, diese Impfung zum gutartigen Verlauf der Krankheit beitragen.

Der dritte Impfstoff gibt ebenfalls bei einer Einspritzung in 2 Sitzungen gute Erfolge.

Die durch diese verschiedenen Impfungen erworbene Immunität scheint durch die in dem Impfstoff enthaltenen Mikroben und deren Toxine hervorgerufen, also eine aktive Immunität zu sein. Wie lange aber diese Immunität dauert, ob die Impfmenge oder -art, oder ob die Person einen Einfluß auf sie ausübt oder ob sie auch in manchen, wenn auch seltenen Fällen versagen kann, muß bisher unentschieden bleiben.

Bei allen Immunität gewährenden Impfstoffen, so verschieden auch ihre Anwendungsmenge oder -art sein möge, ist die Hauptsache das Typhusblut. Da diese Versuchsreihe sich über eine Zahl von 160 Personen erstreckt, so kann man ihre Beweiskraft nicht ohne weiteres in Abrede stellen. Wenn man die Ergebnisse der Versuche des Dr. H. O. mit defibriniertem und vielleicht auch mit einem Blut, das durch Stehenbleiben eine Veränderung erfahren hatte, mit den unsrigen vergleicht, so muß man gestehen, daß bei unseren 160 Fällen doch einige negative Fälle vorkommen mußten, falls unser Verfahren nicht mit absoluter Sicherheit eine Immunität gewährt hätte.

Zur Defibrinierung des Blutes benutzte ich die bekannten Glasperlen; damit der Impfstoff den höchsten Sättigungsgrad erreicht, muß das entnommene Blut bis zum Erkalten andauernd geschüttelt werden. Hierauf schreitet man zur Inaktivierung durch Kälte oder Hitze.

Um die Mikroben oder andere uns noch unbekannte Körper im Blute nicht zu sehr zu verändern, halte ich die Inaktivierung durch Kälte für das beste Verfahren. Zu diesem Zwecke genügt ein 42stündiges Stehenlassen des Impfstoffes in Eis oder Schnee. Selbst der Gebrauch von Blut, das nur 24 Stunden in starker Kälte gestanden hatte (es war gefroren!) hatte keine Erkrankung zur Folge. Dagegen erkrankten 3 Personen von 4, die mit Blut injiziert wurden, welches 30 Stunden im Eisschrank (+ 5°!) gestanden hatte. Es ist daher notwendig, daß im Kälteschrank stets frisches Eis vorhanden ist, und noch besser, daß das Blut direkt auf Eis gestellt wird. Auf diese Weise inaktiviertes Blut habe ich bis zum 12. Tage nach der Darstellung mit gutem Erfolge angewandt. Vielleicht kann die Wirkung noch länger erhalten bleiben.

Die Inaktivierung durch Hitze wurde dadurch erreicht, daß man die Impfflasche 30 Minuten lang in einem mit Wasser gefüllten Emailletopf auf nicht weniger als 60 bis 62° im Wasserbade unter Umschütteln erwärmte. Das Schütteln muß bis zum völligen Erkalten fortgesetzt werden, und zwar deshalb, weil man nur dadurch den höchsten Sättigungsgrad erreichen kann. Wenn infolge des Umschüttelns Blut am Flaschenhalse haften bleibt, und somit nicht an der Inaktivierung teilnehmen kann, so muß man diese Blutteile entweder an der Spiritusflamme verbrennen oder sie mit einem Jodtinkturwattebausch vorsichtig abwischen. Von einigen Seiten wurden mir Fälle mitgeteilt, wonach 8 bis 10 Tagen nach der Impfung trotz 1stündiger Inaktivierung des Impfblutes im Wasserbade doch Erkrankungen vorgekommen sind. Diese Erscheinung ist mit Sicherheit darauf zurückzuführen, daß die Blutpartikel, die beim Schütteln am Flaschenhalse haften blieben, nicht mit genügender Sorgfalt entfernt worden sind.

Als Impfstelle wählte ich stets die Brustdrüsengegend, und zwar machte ich es mir zum Gesetz, stets in derselben Reihenfolge zu impfen, d. h. die erste Injektion rechts, die zweite links, die dritte rechts. Auf diese Weise wurde verhindert, daß in kurzem Zeitraum 2mal dieselbe Impfstelle benutzt wurde, was sowohl zur leichteren Resorption beiträgt als auch den Patienten nicht zu sehr belästigt.

Bevor die Impfung stattfindet, muß der Impfstoff ordentlich umgeschüttelt werden, damit die sich zu Boden setzenden zellulären Teile des Blutes sich wieder gleichmäßig in der Lösung verteilen.



Was die Rinderpestseruminjektion anbetrifft, so ersieht man aus der Tabelle, daß bei 24 Personen am 1. Tage 5 ccm, am 4. Tage 7 ccm und am 9. Tage 10 ccm eingespritzt wurden. Diese Personen wurden 5 Tage nach der Impfung mit dem absoluten Immunitätsblut behandelt, worauf 3 erkrankten. Danach könnte man glauben, daß die Rinderpestseruminjektion in etwa $87^1/_2$ Prozent der Fälle gegen eine Typhusinjektion schützt. Vielleicht könnte eine andere Darstellungsweise, Injektionsmenge oder geeignetere Impfungsweise in Zukunft bessere Resultate liefern.

Zusammenfassung.

1. Die 1 bis 2malige Injektion von Typhusblut vom floriden Exanthemstadium und die 1malige Injektion von Rekonvaleszentenblut gibt keine absolute Immunität, bewirkt jedoch einen gutartigen Verlauf bei späterer Ansteckung.

2. Die 3malige Injektion von Typhusblut vom floriden Exanthem sowie die 3, sogar nur 2malige Injektion von Rekonvaleszentenblut gibt eine absolute Immunität.

3. Die Inkubationsperiode des Typhus exanthematicus beträgt 5 bis 23 Tage.

4. Die subkutane Injektion von Typhusblut vom floriden Exanthem, defibriniert aber nicht inaktiviert, ergibt 56 Prozent Erkrankungen und 28 Prozent Todesfälle.

5. Die Inaktivierungszeit des Typhusblutes beträgt bei 60 bis 62° Temperatur 30 Minuten, bei Kälte je nach dem Grade derselben 24 bis 42 Stunden.

6. Das zum Impfzweck entnommene Blut muß bis zum Erkalten, und wenn man die Inaktivierung durch Wärme vornimmt, wiederum bis zum Erkalten geschüttelt werden.

7. Vor dem Gebrauch muß das Impfblut gründlich durchgeschüttelt werden.

8. Der Impfstoff ist noch 12 Tage nach der Darstellung wirksam.

9. Bei der Inaktivierung des Blutes ist stets auf die gründliche Entfernung der am Flaschenhals haftenden Blutpartikel zu achten.

10. Die Anwendung des Rinderpestserums gegen Typhus exanthematicus bedarf noch weiterer Versuche.



Beurteilung von Umgebungsuntersuchungen und Meningokokkenträgern bei Bekämpfung der übertragbaren Genickstarre.

Von

Stabsarzt Dr. **Fromme** und Oberarzt Dr. **Hancken**.

Die Kenntnis der Verbreitungswege einer Infektionskrankheit gibt wichtige Anhaltspunkte für eine zweckmäßige Bekämpfung ab. Das beweisen die vielfachen Erfolge der Seuchenbekämpfung besonders gegenüber den ansteckenden Darmerkrankungen. Von den hauptsächlich vom Nasenrachenraum aus Verbreitung findenden Infektionskrankheiten — in erster Linie Diphtherie, übertragbare Genickstarre — ist nicht in gleicher Weise über Erfolge zu berichten. Die Morbidität der Diphtherie hat gegen die früheren Jahre nicht abgenommen. Auch bezüglich der Bekämpfung der Meningitis epidemica können wir uns nicht auf die gleichen zuversichtlichen Erwartungen stützen wie beispielsweise bezüglich der Cholera und des Typhus.

Die mangelnde Kenntnis und Berücksichtigung der Verbreitungswege dieser Erkrankungen, die ihren Ausgang mehr von den Atmungsorganen nehmen, dürften an den bisherigen geringen Erfolgen schuld sein. Besonders über die Wege, die die Erreger der übertragbaren Genickstarre, deren Bezeichnung die durch die Erfahrung ermittelte Tatsache der Übertragbarkeit bereits ausdrückt, ist bisher wenig Licht verbreitet.

Für die Erkenntnis der Wege ist von besonderer Bedeutung die Ermittelung der Kokkenträger. Nun wird allerdings der Wert von Umgebungsuntersuchungen bei übertragbarer Genickstarre verschieden beurteilt. Man hat einmal in der näheren Umgebung Genickstarrekranker so zahlreiche Kokkenträger gefunden, daß die Durchführung der praktischen Folgerung, die Absonderung der Träger, auf Schwierigkeiten stieß. Dann wurden auch Kokken bei Leuten gefunden, die, soweit nachweisbar, mit Kranken niemals in Berührung gewesen waren. Schließlich wird angeführt, daß von Kokkenträgern ausgegangene Infektionen eigentlich kaum beobachtet werden, und deshalb die Berücksichtigung der Kokkenträger von



untergeordneter Bedeutung wäre. Infolge dieser Befunde ist vielfach von Umgebungsuntersuchungen Abstand genommen und auf eine Absonderung etwaiger Kokkenträger verzichtet worden.

Wir möchten den Standpunkt vertreten, daß in der Frage der Umgebungsuntersuchungen bei übertragbarer Genickstarre ebenso verfahren werden sollte, wie bei anderen Infektionskrankheiten: die Träger des Micrococcus intracellularis meningitidis Weichselbaum sind festzustellen und abzusondern.

Ebenso, wie zur Bekämpfung der Diphtherie ein angebliches allseitiges Vorkommen der Diphtheriestäbchen von der Feststellung der Bazillenträger nicht abschrecken darf, sind auch die Träger echter Meningokokken praktisch als Ansteckungsquellen anzusehen.

Solange wir keine Mittel haben zu entscheiden, ob es sich um krankmachende Meningokokken oder Diphtheriestäbchen, bzw. um eine für die Ansteckung günstige Veranlagung der Person handelt, sind wir darauf angewiesen, die als Träger festgestellten Personen als eine Ansteckungsgefahr anzusehen und dementsprechend zu behandeln. Grundsätzliche Bedenken, Umgebungsuntersuchungen durchzuführen, können dagegen nicht geltend gemacht werden.

Im folgenden wollen wir nun auf Erfahrungen zurückkommen, die wir im vergangenen Jahre bei Gelegenheit einiger Genickstarreerkrankungen machen konnten.

Die notwendigen Maßnahmen richteten sich von vornherein streng nach den für die Bekämpfung ansteckender Krankheiten gültigen Gesichtspunkten. Absonderung, Desinfektion, Umgebungsuntersuchungen waren die drei Forderungen, die in erster Linie als wichtig befolgt wurden. Wir konnten besonders zur Frage der Umgebungsuntersuchungen und Meningokokkenträger in mehrfacher Hinsicht wertvolles Material sammeln.

Die einzelnen Fälle und die mit ihnen in Zusammenhang stehenden Untersuchungen sind im folgenden nach Gruppen zusammengestellt. Wir unterscheiden, um das zum Verständnis vorwegzunehmen, zwischen der näheren und weiteren Umgebung des Erkrankten. Erstere betrifft Personen, die mit dem Erkrankten während der Inkubations- und Krankheitszeit unmittelbar in Berührung gekommen sind. Zur weiteren Umgebung gehören Personen, die mit Leuten der näheren Umgebung unmittelbar oder mittelbar in Verkehr standen.

Bei unseren Untersuchungen wurden wir in vortrefflicher Weise von den Studiosi Sanitätsgefreiten Gerhards und von der Dunk und Sanitätsunteroffizier Stuckrad unterstützt.

Über die einzelnen Beobachtungen ist kurz folgendes zu berichten.



I.

1. Gruppe.

L., seit 3. II. 15 krank auf der Ortskrankenstube, am 8. II. wegen pneumonischer Erscheinungen in ein Feldlazarett aufgenommen, kam am 19. II. ins Kriegslazarett. Hier wurden in der Rückenmarksflüssigkeit und im Rachenschleim Meningokokken nachgewiesen. Ausgang in Genesung.

Die Ansteckungsquelle blieb unbekannt. L. befand sich seit 18. X. 14 bei der Kompagnie, die an verschiedenen Stellen Verwendung fand. Vor dem Kriege lebte er in Berlin.

Die Umgebungsuntersuchungen hatten folgendes Ergebnis:

Von 40 Leuten, die in der Ortskrankenstube mit L. zusammengelegen hatten, wurde ein Kokkenträger, und von 18 Leuten des Krankensaals im Feldlazarett noch zwei weitere Kokkenträger gefunden, also aus der engeren Umgebung des Kranken etwa 5 Prozent. Von den beiden Kokkenträgern des Lazaretts lag der eine seit 2 Tagen wegen Kehlkopf- und Bronchialkatarrh zwei Betten, der andere schon längere Zeit wegen Bronchialkatarrhs ebenfalls zwei Betten von L. entfernt im Lazarett.

Die beabsichtigte Durchuntersuchung der Kompagnie, sowie einer weiteren in demselben Orte liegenden wurde aus äußeren Gründen auf 160 Mann beschränkt. Von diesen, der weiteren Umgebung angehörenden Leuten wurden noch vier Mann, also 2·5 Prozent als Kokkenträger ermittelt.

Die Leute wurden aus der Truppe herausgenommen und abgesondert.

Es handelt sich hier also um einen scheinbar vereinzelten Fall von Genickstarre, dessen Ansteckungsquelle nicht ermittelt wurde. In seiner näheren (etwa 5 Prozent) und weiteren (2·5 Prozent) Umgebung fanden sich gesunde Meningokokkenträger. Bei einem der Leute, die mit L. im Krankensaal des Feldlazaretts lagen, genügte offenbar zur Erwerbung der Meningokokken ein zweitägiges Zusammensein. Vielleicht wurde ihre Ansiedlung auf den erkrankten Schleimhäuten der oberen Luftwege begünstigt.

2. Gruppe.

a) Sch. erkrankte in der Stellung in der Nacht vom 2. zum 3. III. 15 und wurde am 3. III. der Typhusbeobachtungsstation Ch. überwiesen. Hier bot er ein ausgesprochen für Genickstarre sprechendes Bild: neben Kopfschmerzen und leichter Benommenheit Nackensteifigkeit und allgemeine lebhafte Überempfindlichkeit der Haut. In der eitrigen Rückenmarksflüssigkeit vom 4. III. abends konnten mikroskopisch und durch Züchtung Meningokokken nachgewiesen werden. Der Mann wurde dem Kriegslazarett überwiesen. Die Krankheit verlief ausgesprochen und schwer.



Sch. war seit 14 Tagen vor der Erkrankung auf dem Bataillonsgeschäftszimmer als Zeichner tätig, schlief nachts zweitägig abwechselnd in der Höhle S. nördlich von A. und in der Höhle C. am Südhang der Höhe. Die Ansteckungsquelle wurde nicht ermittelt. Ein Zusammenhang mit Gruppe 1 schien nicht zu bestehen.

Unter 23 Leuten, die in engerer Berührung mit Sch. gestanden hatten, wurden zwei (S. und W.) = 8·7 Prozent als Meningokokkenträger festgestellt. S. hatte dasselbe Strohlager wie Sch. in der Höhle C. benutzt.

b) Der als Kokkenträger festgestellte W. wurde mit vier anderen Leuten wegen entfernten Genickstarreverdachts dem Kriegslazarett zugeführt. Er machte hier eine zwar leichte, jedoch dem Verlaufe nach zweifellos als Genickstarre anzusprechende Erkrankung durch, die in Genesung ausging.

Die übrigen vier dem Lazarett überwiesenen Leute erkrankten nicht; die wiederholte Untersuchung der Rachenabstriche war negativ.

c) Am 8. III. wurde Sö. wegen einer leichten, bei weiterer Beobachtung ebenfalls als Genickstarre verlaufenen Erkrankung dem Kriegslazarett zugeführt. Er gehörte einer anderen Kompagnie an, die aber in zweitägigen Abständen Stellung und Lager mit der Kompagnie der Fälle Sch. und W. wechselte. Sö. hatte in der Höhle C. auf demselben Strohlager wie Sch. geschlafen.

Wegen dieser durch den regelmäßigen Wechsel der Schlafstellen bedingten innigen Berührungen wurden die Umgebungsuntersuchungen außer auf die schon erwähnte nähere Umgebung von 23 Leuten auf die beiden Kompagnien sowie die Bagage und Wache des Bataillons ausgedehnt. Die ermittelten Kokkenträger wurden dann später nicht mehr dem Kriegslazarett überwiesen, sondern in einer Abteilung, die einer Genickstarrebeobachtungsstation angegliedert war, nahe der Front abgesondert und regelmäßig untersucht.

Bei der Durchuntersuchung der Kompagnie, der Fall a) und b) angehört, wurden bei über 295 Untersuchungen noch 10 Prozent Meningokokkenträger gefunden.

Eine Häufung der Träger in einer Korporalschaft konnte eigentlich nicht festgestellt werden.

In der Kompagnie, zu der Fall c) gehört, stellten sich bei über 266 Untersuchungen ausschließlich des zur engeren Umgebung von Fall a) gehörenden S. 3 Prozent Kokkenträger heraus.

Unter den Leuten der Wache, die in demselben Hause, in dem



Fall a) (Sch.) tagsüber sich aufgehalten hatte, untergebracht war, fand sich ein Kokkenträger.

Dieser Kokkenträger gehörte gleichzeitig zu der Bagagemannschaft, in der außer ihm noch weitere drei Kokkenträger ermittelt wurden, so daß die Bagage einen Prozentsatz an Kokkenträgern von 7 stellt.

Zwei dieser Kokkenträger waren ebenfalls Angehörige der Kompagnie der Fälle a) und b), während die beiden übrigen zwei anderen Kompagnien des Bataillons angehörten.

Zusammenfassend ergibt die Untersuchung auf Kokkenträger also, daß unter 23 Leuten der engeren Umgebung des Sch. 8.7 Prozent Kokkenträger, unter der übrigen Kompagnie einschließlich Bagage, also der weiteren Umgebung im engeren Sinne 10·5 Prozent Kokkenträger ermittelt wurden.

Zu den Kokkenträgern der engeren Umgebung gehörte ein Mann (W.), der später während seiner Absonderung an Genickstarre erkrankte. Dieser Fall ist ein Beweis für die Wichtigkeit bald einsetzender Untersuchungen auf Kokkenträger besonders der engeren Umgebung, weil hier in erster Linie mit Trägern virulenter Meningokokken gerechnet werden muß.

Die Durchuntersuchung der Kompagnie, die mit der vorerwähnten zweitägig Unterkunft und Stellung wechselte, ergab einschließlich Bagage 2·8 Prozent Kokkenträger. Rechnet man zu dieser Umgebung in weiterem Sinne noch hinzu die Bagage der beiden übrigen Kompagnien des Bataillons mit 2 Kokkenträgern, sowie die Wache, so stellt sich die Zahl der Kokkenträger in dieser Umgebung im weiteren Sinne auf 3·1 Prozent.

Dann ist noch ein Mann einer Kompagnie desselben Bataillons zu erwähnen, der wegen geringen Verdachtes der Genickstarrebeobachtungsstation zugeführt wurde. Nach dem Krankheitsverlauf ergab die Beobachtung keine Anhaltspunkte für Genickstarre, im Rachenschleim fanden sich jedoch Meningokokken.

Ihn eingerechnet, wären demnach in der weiteren Umgebung in weiterem Sinne 3·5 Prozent Meningokokkenträger gefunden.

Es handelt sich hier also um eine kleine umschriebene Epidemie. Um einen schweren, ausgesprochenen, klinisch und bakteriologisch sicheren Genickstarrekranken (Sch.) gruppieren sich zwei leichtere Fälle, von denen einer vor dem Beginne klinischer Zeichen als Meningokokkenträger erkannt und durch die daraufhin veranlaßte Absonderung an einer weiteren Ausstreuung der Kokken verhindert werden kann. Ihm reiht sich der zuletzt genannte Fall an, der wegen allgemeiner Beschwerden der Beobachtungsstation überwiesen und, ohne daß der weitere Krankheits-

verlauf die Erkennung der Krankheit als Genickstarre erlaubt, als Träger festgestellt wird. Daran schließt sich die auffallend große Zahl anscheinend vollkommen gesunder Kokkenträger der Kompagnie. Die Meningokokken haben in dieser Kompagnie eine ausgedehnte Verbreitung gefunden. Es ist daher auch erklärlich, daß die der Kompagnie angehörenden Leute der Bagage 2 Kokkenträger stellen. Diese wiederum haben die Meningokokken auf Bagageangehörige anderer Kompagnien, mit denen sie täglich zusammen sind, übertragen.

Der durch den regelmäßigen Wechsel von Unterkunft und Stellung bedingte Verkehr mit der Kompagnie des Falles Sö. hat auch in diese Kompagnie Kokkenausstreuung bedingt. Bemerkenswert ist die Erkrankung des Sö., weil er in der Höhle dieselbe Lagerstatt benutzte, auf der Fall a) (Sch.) schlief. Einmal liegt die Annahme nahe, daß die von Sch. ausgestreuten Meningokokken an Gegenständen des Lagers (Stroh, Decken) hafteten und von hier aus auf die Schleimhäute des Sö. gelangten. Da diese Möglichkeit durchaus gegeben ist, ergibt sich aus dieser Beobachtung die Notwendigkeit gründlicher Entseuchung aller Gegenstände und Räume, die mit Genickstarrekranken in Berührung gekommen sind.

Die Ansteckung des Sö. ist dann weiterhin ein Beleg dafür, daß von einem Kranken ausgehende Meningokokken offenbar virulenter sind als solche von gesunden Kokkenträgern, die ihre Meningokokken aus „zweiter oder dritter Hand" erhalten. Daraus folgt, daß die Untersuchung der engeren Umgebung auf Kokkenträger in besonders gründlicher Weise, d. h. je nach der durch die räumlichen Verhältnisse des Zusammenlebens bedingten Wahrscheinlichkeit der Ausstreuung zu wiederholten Malen zu erfolgen hat.

Entsprechend der geringeren Gelegenheit der Berührung mit der eigentlichen Quelle der Kokkenausstreuung, dem Fall Sch., fanden sich in dieser Kompagnie erheblich weniger Kokkenträger (3·1 Prozent). Je weiter also sich die zu untersuchende Umgebung von dem Kranken entfernt, um so geringer ist in der Regel die Ausbeute. Diese auch sonst vielfach gemachte Beobachtung beweist, daß der eigentliche Ausgangspunkt der Meningokokken der kranke Mensch ist und spricht gegen ein allgemeines Vorkommen (Ubiquität) der Meningokokken.

In der Gruppe 2 findet sich in kleinem Rahmen die Abstufung der schweren Genickstarreerkrankung zu den leicht verlaufenden Formen und den anscheinend gesunden Kokkenträgern. Auf diese abortiven Formen

der Genickstarre, auf die auch Hochhaus[1] aufmerksam macht, sei nebenbei hingewiesen.

3. Gruppe.

Am 22. III. erkrankte H. unter anfangs rheumatischen Beschwerden, blieb die Nacht zum 23. III. in der Ortskrankenstube C., wurde am 23. III. mittags in benommenem Zustande im Feldlazarett abgesondert. Er bot jetzt das klinische Bild einer schweren akuten Meningitis mit starker Nackenstarre, Benommenheit, Delirien, stark ausgesprochenem Kernigschen Zeichen. Die am gleichen Tage entnommene Rückenmarksflüssigkeit war sehr getrübt, eitrig, fibrinös. Sie enthielt mikroskopisch außerordentlich zahlreiche gramnegative Kokken in typischer Anordnung. Die Züchtung gelang nicht. Am 24. III. wurde H. dem Kriegslazarett überwiesen, wo er innerhalb weniger Tage starb. Die Sektion ergab den typischen Befund der eitrigen Meningitis, ferner ein Siebbeinzellenempyem.

Die Maßnahmen wurden in diesem Falle dadurch erschwert, daß am Tage des Bekanntwerdens der Erkrankung das Regiment den bisherigen Verband verließ. Die Untersuchungen konnten daher nur auf die nähere Umgebung ausgedehnt werden.

Die Aufmerksamkeit richtete sich zunächst auf die Ortskrankenstube, in der H. den Nachmittag und die Nacht zum 23. III. zugebracht hatte. Hier waren außer ihm noch 10 Leute, die verschiedenen Truppenteilen angehörten, untergebracht und mit ihm zum Teil in nahe Berührung gekommen. Sie wurden in demselben Orte abgesondert, die Ortskrankenstube wurde entseucht.

Es fand eine 4-, zum Teil 5malige Durchuntersuchung statt. Bei der 2. wurden ein, bei der 3. Untersuchung zwei weitere Kokkenträger also im ganzen unter 10 Leuten der näheren Umgebung 33 Prozent gefunden. Diese drei Kokkenträger gehörten einem anderen Truppenteil und zwar verschiedenen Kompagnien an.

In einem abgetrennten Raume des Hauses befand sich die Wache eines Landsturmbataillons. Mit dem einen oder dem anderen dieser aus 11 Leuten bestehenden Wache konnte H. vorübergehend in Berührung gekommen sein. Auch diese Leute wurden abgesondert, aber getrennt von den oben genannten 10. Die einmalige Durchuntersuchung ergab keine Kokkenträger. Von weiteren Untersuchungen wurde wegen der geringen Wahrscheinlichkeit einer Übertragung Abstand genommen.

Bei 3 Personen, die H. im Feldlazarett gepflegt hatten, wurden im Rachenschleim keine Meningokokken gefunden.

[1] *Deutsche Med. Wochenschrift.* 1915. Nr. 40.



17 Leute, mit denen H. bei der Truppe zusammengewesen war, wurden vom ersten Marschquartier aus vom Truppenarzt dem Kriegslazarett überwiesen. Von hier aus uns zugesandte Proben waren negativ.

Der Unterstand, in dem H. gelegen hatte, war inzwischen von 5 Leuten des neueingesetzten Truppenteils bezogen. Er wurde entseucht. Die Rachenuntersuchung dieser Leute hatte ein negatives Ergebnis.

Es wurden also unter 46 Personen der Umgebung 3 Kokkenträger gefunden, und zwar unter den 10 Leuten, die mit H. in der Ortskrankenstube zusammengelegen hatten. Die erste Durchuntersuchung dieser zehn fiel negativ aus. Eine nochmalige Untersuchung wurde vorgenommen, weil die räumlich engen Verhältnisse der Ortskrankenstube eine Übertragung der Keime wahrscheinlich machten.

Die Untersuchung der weiteren Umgebung — 36 Personen — verlief negativ.

Die Ablösung des Truppenteils verhinderte eingehendere Nachforschungen nach der Ansteckungsquelle. Ein Zusammenhang mit den früheren Erkrankungen konnte nicht nachgewiesen werden.

4. Gruppe.

Am 20. IV. erkrankte der Krankenträger F. an einer schweren akuten Meningitis mit ausgesprochenen Erscheinungen, nachdem er bereits am 19. IV. über undeutliche Beschwerden geklagt hatte. Er wurde von der Truppe zunächst einem Feldlazarett zugeführt. Hier ergab der Einstich in den Rückenmarkskanal am 20. IV. eine trübe Flüssigkeit, in der sich bald ein schmutziggrauer Bodensatz bildete. Mikroskopisch bestand der Bodensatz aus vielkernigen Eiterzellen mit massenhaften, typisch gelagerten gramnegativen Semmelkokken. Die Züchtung gelang nicht.

F. wurde dem Kriegslazarett zugeführt und starb bald darauf.

F. befand sich die letzten Monate bei der Truppe in vorderer Stellung. Mit den letzten Fällen hat er, soweit nachweisbar, keine Berührung, wenn auch das Regiment, dem Fall H. (Gruppe 3) angehörte, nicht weit von seinem Regiment in Stellung gelegen hatte. Die Entseuchung des Unterstandes und der sonstigen in Betracht kommenden Räume wurde durchgeführt.

Näher mit F. zusammengelebt hatten 12 Mann von seiner Kompagnie, von denen zwei als Kokkenträger festgestellt wurden. Weiterhin wurden von 5 Leuten einer anderen Kompagnie, die 7 Tage vor der Erkrankung des F. die von F. innegehabte Unterkunft in der Ruhestellung bezogen hatten, drei als Meningokokkenträger ermittelt. Diese Leute hatten mit F. keine andere Berührung, als daß sie den gleichen Raum, vor allem das zuvor von F. benutzte Strohlager übernahmen.

Die innigen Berührungen, in denen die sich ablösenden Kompagnien standen, veranlaßten eine Durchuntersuchung beider Kompagnien. Bei der zunächst in Angriff genommenen Untersuchung der Kompagnie, die im Orte C. in der Ruhestellung lag, fanden sich in der weiteren Umgebung dieser Kompagnie 2·5 Prozent Kokkenträger.

Die Durchuntersuchung der Kompagnie, der F. angehörte, ergab außer den beiden Kokkenträgern der engeren Umgebung weitere 11 Träger. Einer dieser Kokkenträger war kurz vor seiner Feststellung als Träger wegen unbestimmter Beschwerden der Genickstarrebeobachtungsstation überwiesen, ohne indes bei weiterer Beobachtung für Genickstarre sprechende Zeichen zu zeigen. Es sei bemerkt, daß ein Teil der Leute der Kompagnie — im ganzen 61 Mann — zweimal untersucht wurden. Unter diesen zweimal untersuchten Leuten wurde ein Kokkenträger ermittelt.[1] Die übrigen zehn wurden bei der ersten Untersuchung erkannt. In der weiteren Umgebung der Kompagnie beträgt der Prozentsatz der Kokkenträger 4·7.

In dem als Ruhestellung dienenden Unterkunftsorte C. waren außer den vorerwähnten Kompagnien noch Teile einer Jägerkompagnie untergebracht. Da diese Jäger ebenfalls mannigfache Berührungspunkte mit den Infanteriekompagnien hatten, so wurden weiterhin 112 in annähernd gleicher Anzahl den 4 Jägerkompagnieen angehörende Jäger untersucht und im ganzen 9 Kokkenträger festgestellt, und zwar je 3 von der 2. und 3., 2 von der 4. und einer von der Machinengewehrkompagnie. Diese der weiteren Umgebung des Falles F. zuzurechnende Gruppe der Jäger wies also 8 Prozent Kokkenträger auf.

Die dreimalige Untersuchung von 8 Personen, die mit F. während seines kurzen Aufenthaltes im Feldlazarett in Berührung gekommen waren (ein

[1] Von Interesse ist das bakteriologische Ergebnis dieser beiden Untersuchungen. Erste Untersuchung Jö. vom 12. V.: gramnegative Kokken, ziemlich typisch; Serum leicht schleimig; Dextrose blau, Maltose blau, Lävulose blau. Agglutination 1:

	50	100	200	400	800	NaCl
nach 2^h	+	—?	+?	—?	—?	—
nach 19^h	+	+	+?	+?	+?	—

Die Diagnose Meningokokken blieb offen. Das Untersuchungsergebnis der nochmals angeforderten Probe vom 17. V. war folgendes: gramnegative Kokken typisch; Serumwachstum charakteristisch; Dextrose rot, Maltose blau?, Lävulose blau?. Agglutination (Kultur nicht leicht verreibbar):

	1:50	100	200	400	800	1600
nach $1^1/_2{}^h$	+	—	—	—	—	—
nach 18^h	+	+	—?	—?	—?	—

Danach wurde die Diagnose Meningokokken ausgesprochen. Spätere Untersuchungen vom 25., 28., 31. V. und 4. VI. fielen negativ aus.



Arzt, Sanitätsunteroffiziere, Krankenwärter) war negativ. Die angeordnete Absonderung wurde daher aufgehoben.

Bezeichnet man als zur engeren Umgebung F.s gehörig einmal die 12 Mann seiner Kompagnie, ferner jene 5 Leute der anderen Kompagnie, die das Ruhequartier F.s in C. bezogen hatten, so ergibt die Untersuchung dieser 17 Leute der engeren Umgebung mit 5 Kokkenträgern eine Prozentzahl von 29·4.

In der gesamten weiteren Umgebung von 590 Personen fanden sich 26 = 4·4 Prozent Meningokokkenträger.

Bemerkenswert ist auch hier der hohe Prozentsatz an Kokkenträgern der engeren Umgebung des Erkrankten. Die auffallend hohe Zahl von 3 Trägern unter den 5 Leuten, die das von F. benutzte Quartier bezogen, mit F. sonst aber in keiner Berührung gestanden hatten, läßt sich doch nur so erklären, daß der Infektionsstoff in der Unterkunft irgendwo vielleicht in Schleimmassen gehüllt, außerhalb des menschlichen Körpers lebensfähig geblieben, sich auf den Schleimhäuten der die Unterkunft neu beziehenden Personen ansiedelte. Hieraus folgt die Notwendigkeit der Entseuchung alles dessen, was mit dem Kranken in Berührung gekommen ist.

In der Kompagnie des F. werden 11, in der mit ihr in Unterkunfts- und Stellungswechsel stehenden, nahezu gleich großen Kompagnie 6 Kokkenträger ermittelt. Mit der Entfernung vom Kranken nimmt die Zahl der Kokkenträger also ab.

Hoch ist der Prozentsatz der Kokkenträger (8 Prozent) der im Orte C untergebrachten Jäger. Es handelt sich vorwiegend um Leute, die zur Bagage und zum Stabe gehören und infolgedessen längere Zeit in den Quartieren verblieben. Man ist geneigt, die stärkere Verbreitung der Meningokokken unter ihnen mit auf eine Verseuchung der Quartiere in C. überhaupt zurückzuführen.

Was die Verteilung der Kokkenträger auf die Korporalschaften anlangt, so war innerhalb der Kompagnie des F. die 1., 2., 4. und 12. mit je einem Kokkenträger, die 5. und 15. mit je 2, die 13. mit 3 Kokkenträgern beteiligt. Außer F. fand sich noch ein weiterer Krankenträger als Kokkenträger. Bemerkenswert ist der wiederholte Nachweis von Meningokokken bei den 3 Leuten der 13. Korporalschaft. Die Kokkenträger beschränken sich also auf bestimmte Korporalschaften. Bei dem ersten Angehörigen der 13. Korporalschaft fanden sich dreimal Meningokokken, nämlich am 12., 17. und 28. V. Bei dem zweiten elfmal, nämlich am 17., 22., 28. V., 4., 7., 20. VI., 5., 9., 12. VII., 5. VIII. und 1. IX.; bei dem dritten ebenfalls elfmal, nämlich am 29. IV., 17. V., 4., 7., 14., 17. VI., 5., 9., 15. VII.



5. und 11. VIII. Bei einem Manne der 14. Korporalschaft wurden nach der erstmaligen Untersuchung am 17. V., weiterhin am 22. und 25. V. Meningokokken gefunden. Die Untersuchung der übrigen 7 — 2 Mann der engeren Umgebung wurden anderweitig abgesondert und untersucht — fiel bei späteren Untersuchungen negativ aus. Auffallenderweise gehören die Träger, welche die Meningokokken am längsten — 2 bis zu 4 Monaten — beherbergten, zur selben Korporalschaft. Zudem ist es die Korporalschaft, welche die größte Zahl der Kokkenträger aufweist. Es liegt nahe, anzunehmen, daß es sich hier um besonders widerstandsfähige Meningokokkenstämme handelt, und daß mit der erhöhten Widerstandsfähigkeit auch eine erhöhte Ausbreitungsmöglichkeit gegeben ist.

Die 9 Kokkenträger der anderen Kompagnie gehörten ausschließlich der 1. und 2. Korporalschaft an. Entsprechende Vergleiche über Häufigkeit des Nachweises mit der vorigen Kompagnie lassen sich nicht anstellen, weil sechs der Kokkenträger unserer weiteren Beobachtung entzogen wurden.

Auch hier ist indes die Beschränkung der Ausbreitung auf bestimmte Gemeinschaften (Korporalschaften) bemerkenswert als Beitrag für die Anschauung von der Bedeutung des kranken Menschen als Ausgangspunkt der Infektion.

5. Gruppe.

Fall Fe. erkrankte am 5. V. fieberhaft. Im Feldlazarett wurde die Diagnose Meningitis gestellt. Die Rückenmarksflüssigkeit vom 8. V. war getrübt, im Zentrifugat fanden sich zunächst nur vereinzelte gramnegative Kokken, nach 24stündigem Stehen im Brutschrank konnten im Ausstrich gramnegative Semmelkokken innerhalb der weißen Blutzellen in großer Zahl nachgewiesen werden. Die Kokken wurden weiterhin durch Züchtung und Agglutination bestätigt.

Fe. wurde dem Kriegslazarett zugeführt.

Fe. war erst kurz vor der Erkrankung zur Truppe, einer leichten Munitionskolonne, gekommen, hatte sich vorher in einem anderen Korpsbereich aufgehalten. Die Untersuchung erstreckte sich zunächst auf die nähere Umgebung. In Betracht kamen einmal 13 Leute, die mit Fe. in einem Saale des Feldlazaretts zusammenlagen. Bei der ersten Untersuchung wurden 2 von ihnen = 15 Prozent als Kokkenträger ermittelt; einer, einem anderen Truppenteil angehörend, konnte der Kokkenträgerabteilung nicht zugeführt werden, weil er an einer Lungenentzündung litt. Der andere war von dem gleichen Truppenteil.



Die 2. und 3. Untersuchung dieser Leute ergab keine weiteren Kokkenträger.

Weiterhin wurden von 13 Leuten der Kolonne sowie eines anderen Truppenteils, die mit Fe. in derselben Unterkunft untergebracht waren, Abstriche untersucht. Das Ergebnis war negativ. Auch bei zweimaliger Wiederholung der Untersuchung wurden keine Kokkenträger gefunden.

Diese 13 zu den 13 Leuten des Lazaretts gerechnet, ergeben demnach 7·7 Prozent Kokkenträger der engeren Umgebung.

Da demnach angenommen werden konnte, daß eine weitere Ausstreuung der Meningokokken von Fe. aus innerhalb seiner Truppe nicht stattgefunden hatte, wurde von einer Durchuntersuchung der Kolonne Abstand genommen. Fe. hatte die Meningokokken offenbar aus dem Korpsbereich, den er kurz vor seiner Erkrankung verlassen hatte, mitgebracht. Im neuen Quartier hatte sich eine für die Verstreuung günstige Gelegenheit nicht gefunden.

6. Gruppe.

Am 20. V. erkrankte M. von derselben Kompagnie, der Fall L. (Gruppe 1) angehörte, in der Stellung mit zunächst unbestimmten Erscheinungen, die am 2. Tage ausgesprochen meningitisch wurden. Der Truppenarzt überwies ihn daher der Genickstarrebeobachtungsstation Ch. Der hier vorgenommene Einstich in den Rückenmarkskanal ergab eine stark getrübte Flüssigkeit, die im Zentrifugat zahlreiche Eiterkörperchen enthielt, in der aber Diplokokken nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten. Der Züchtungsversuch verlief negativ.

Der Fall wurde wegen dringenden Verdachts auf Meningitis cerebrospinalis epidemica dem Kriegslazarett überwiesen. Hier gelang der Meningokokkennachweis einige Tage später einwandfrei. Der Verlauf war schwer. Ausgang in Genesung.

Die Kompagnie lag für sich allein in einem Lager am Nordhang bei C. Es wurden umgehend von den Personen, die mit M. in näherer Berührung gestanden hatten, Abstriche entnommen. Es handelte sich vor allem um 7 Leute, die mit M. einen Unterstand teilten, sowie um 2 Leute, die mit M. nachts in der Stellung gearbeitet hatten. Unter den 9 Personen der engeren Umgebung stellten sich bei zum Teil mehrmaliger Untersuchung 3 Kokkenträger heraus: der Korporalschaftsführer und 2 Mann des gemeinsamen Unterstandes. Von diesen drei positiven Fällen der engeren Umgebung wurden zwei bei der ersten, der dritte bei der 3. Untersuchung festgestellt. Der Unterstand wurde geschlossen und entseucht, die Leute abgesondert und nach dreimaligem negativen Ausfall der bakteriologischen Rachenuntersuchung wieder freigelassen.



Die hohe Zahl der positiven Befunde der Untersuchung der engeren Umgebung sowie der Umstand, daß in derselben Kompagnie vor vier Monaten bereits eine Genickstarreerkrankung vorgekommen war, forderten nunmehr die Durchuntersuchung der ganzen Kompagnie. Unter den Angehörigen der Kompagnie, abzüglich des erkrankten M. und der 9 Mann seiner engeren Umgebung, fanden sich 17 Kokkenträger, die der Meningokokkenträgerabteilung überwiesen wurden. Dieser hohe Prozentsatz hätte eine nochmalige Durchuntersuchung der Kompagnie gerechtfertigt erscheinen lassen. Äußere Umstände ließen es nicht dazu kommen.

Drei Wochen nach Erkrankung des M. wurde ferner ein Mann derselben Kompagnie wegen geringfügiger Erscheinungen von Genickstarreverdacht der Beobachtungsstation überwiesen. Der klinische Verlauf bestätigte den Verdacht nicht. Dagegen fanden sich bei der zweiten Untersuchung des Rachenabstrichs Meningokokken.

Die Gesamtzahl der Kokkenträger in der weiteren Umgebung beträgt somit 8·8 Prozent.

Demgegenüber stehen die drei Kokkenträger aus der engeren Umgebung (9 Personen) mit 33·3 Prozent.

Die Verteilung der Kokkenträger auf die Korporalschaften ist eine ziemlich regellose: 3 Korporalschaften keinen, 4 je einen, 4 je 2, 2 je 3, eine 4 Kokkenträger. Groß ist die Zahl der Dauerausscheider, indem bei 13 der 22 Kokkenträger wiederholt Meningokokken nachgewiesen wurden. Und zwar konnten Meningokokken festgestellt werden über einen Zeitraum von 9, 24, 33, 42, 45, 54, 56, 59, 60, 72, 85, 99 und 107 Tagen.

In der Korporalschaft des erkrankten M. fanden sich 4, also die größte Zahl der Träger. Unter diesen 4 wurden bei 2 nur einmal, bei dem 3. während 59 und bei dem 4. während 107 Tagen Kokken nachgewiesen. Es ist jedenfalls hervorzuheben, daß der Träger, der von allen die Kokken am längsten beherbergte, der näheren Umgebung des erkrankten M. angehört.

Die Korporalschaft des im Februar erkrankten L. (siehe Gruppe 1), dessen Abstrich jetzt negativ war, stellte bei der jetzigen Untersuchung einen Kokkenträger, der zu den 9 Leuten mit nur einmaligem Nachweise der Meningokokken gehört. Zwei der im Februar ermittelten Träger waren jetzt negativ; auch in den beiden Korporalschaften, denen sie angehören, wurden keine Träger gefunden. Dagegen fanden sich bei dem dritten, im Februar ermittelten Träger aus der Umgebung L.s auch jetzt wiederum Meningokokken, allerdings nur einmal. In seiner Korporalschaft wurde außer ihm noch ein Träger mit einmaligem Nachweise gefunden.



Die bei einmaliger Durchuntersuchung herausgefundene große Zahl von Kokkenträgern, sowie die ziemlich gleichmäßige Verteilung der Kokkenträger auf die Korporalschaften deuten darauf hin, daß die Meningokokken innerhalb der Kompagnie eine weitgehende Ausbreitung gefunden haben. Bei Gelegenheit des ersten in der Kompagnie aufgetretenen Erkrankungsfalles (L.) Anfang Februar hatte, da die Kompagnie aus dem Verbande herausgezogen wurde, nur eine teilweise Untersuchung der Leute stattfinden können. Es ist nicht ausgeschlossen, daß infolgedessen eine Reihe von Kokkenträgern in der Kompagnie verblieben und zur Fortentwicklung und Verbreitung der Meningokokken innerhalb der Kompagnie beitrugen. M., der erst später als Ersatz zur Truppe gekommen war, erwarb den in der Kompagnie verbreiteten Ansteckungsstoff. Die Ansteckungsquelle dürfte mit Sicherheit in der Kompagnie gelegen haben.

Einer der aus Anlaß der Erkrankung M. ermittelten Kokkenträger war, wie erwähnt, im Februar bereits als Träger festgestellt. Auch diese Beobachtung deutet darauf hin, daß sich die Meningokokken monatelang auf den Schleimhäuten lebend erhalten und gelegentlich zu Erkrankungen führen.

In diesen Beobachtungen scheint uns ein weiterer Beweis für die Wichtigkeit der Umgebungsuntersuchungen zu liegen. Es ist anzunehmen, daß eine Durchuntersuchung der gesamten Kompagnie seinerzeit im Februar — die indes aus äußeren Gründen unterbleiben mußte — eine Reihe von Kokkenträgern ausfindig gemacht hätte. Diese verblieben nun in der Kompagnie und bewirkten eine starke Verbreitung der Meningokokken, wie aus der hohen Prozentzahl von 8·8 Kokkenträgern hervorgeht. Weiterhin ist einleuchtend, daß mit einer starken Ausbreitung der Meningokokken auch die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung zunimmt, und es fragt sich, ob durch eine vollständige Durchuntersuchung der Kompagnie im Februar nicht auch die Erkrankung des M. hätte vermieden werden können.

7. Gruppe.

v. W. erkrankte Mitte Juni unter klinisch unklaren Erscheinungen. Vom Truppenarzt wurde er am 22. VI. der Genickstarrebeobachtungsstation überwiesen. Hier bestand Fieber, Kopfschmerzen, belegte Zunge, Ileozökalgurren. Die Milz war eben fühlbar. Es bestand keine ausgesprochene Nackensteifigkeit, doch waren Kopfbewegungen schmerzhaft, die Ansätze der Kopfnicker am Warzenfortsatz druckempfindlich.

Das Lumbalpunktat vom 23. VI. war kaum getrübt, im Zentrifugat fanden sich vereinzelte Lympho- und Leukozyten, sowie vereinzelte, in den

Zellen liegende, gramnegative, semmelförmige Diplokokken. Die Kulturplatten waren durch Sporenbildner verunreinigt, so daß die bakteriologische Diagnose zunächst nur mikroskopisch gestellt werden konnte. Die Untersuchung des Rachenabstriches war negativ.

v.W. wurde dem Kriegslazarett überwiesen. Das klinische Bild war in der Folgezeit wenig charakteristisch, so daß die Diagnose längere Zeit auf Typhus gestellt wurde. Unsere Maßnahmen gingen infolgedessen mehr nach dieser Richtung. Eine Durchuntersuchung der Kompagnie auf Typhusbazillenträger war jedoch ohne Ergebnis. Erst später wurde die endgültige klinische Diagnose Meningitis gestellt.[1] Die Erkrankung ging in Genesung über.

Vom Truppenarzt wurden sechs Leute, die mit v. W. in enger Berührung gestanden hatten, der Genickstarrebeobachtungsstation überwiesen und für sich in einem Zelte abgesondert. Bei zwei von ihnen fanden sich bei der zweiten Untersuchung Meningokokken, die in der Folge wiederholt nachgewiesen wurden. Auch bei einem dritten Manne, allerdings erst bei der fünften Untersuchung, und späterhin noch zweimal, wurden Meningokokken gefunden. Dieser dritte Träger war zu dem Zeitpunkte des ersten Kokkennachweises bereits 12 Tage mit anderen Kokkenträgern zusammengewesen, so daß also eine nachträgliche Erwerbung der Meningokokken für möglich gehalten werden muß.

Man wird mithin mit der Annahme richtig gehen, daß unter den 6 Leuten der engeren Umgebung des v. W. 33 Prozent Kokkenträger festgestellt wurden.

Von einer Durchuntersuchung der Kompagnie wurde aus äußeren Gründen Abstand genommen. Hinzu kam, daß nach Feststellung der Diagnose seit Beginn der Erkrankung mehrere Wochen verstrichen, und Neuerkrankungen auch leichter Art nicht aufgetreten waren.

Der erkrankte v. W. gehörte zu jenem Jägerbataillon, dessen Bagage und Stab im Orte C. untergebracht und seinerzeit aus Anlaß der Erkrankung F. (Gruppe 4) auf Meningokokkenträger untersucht worden war. Damals hatten sich unter diesen 112 Jägern 9 Kokkenträger befunden. Die Ver-

[1] Die Diagnostik dieses Falles beweist, daß unsere Beurteilung des bakteriologischen Befundes bezüglich der endgültigen Diagnose zu vorsichtig war. Wir sind aus einigen Literaturmitteilungen verleitet worden, den mikroskopischen Befund durch den kulturellen zu ergänzen, bevor wir die Diagnose Meningokokken stellten. Unsere Erfahrungen werden vielmehr bestätigt, daß es gestattet ist, aus einem einwandfrei gefärbten Grampräparat eines einwandfrei entnommenen Lumbalpunktates die Diagnose Meningokokken zu stellen. In diesem Falle ist unter den angegebenen Voraussetzungen eine kulturelle Diagnose nicht unbedingt erforderlich.



teilung dieser Träger auf die einzelnen Kompagnieangehörigen war folgende:

unter 31	Angehörigen	der 1.	Komp.	0 = 0	Proz.	Träger
,, 25	,,	,, 2.	,,	3 = 12	,,	,,
,, 24	,,	,, 3.	,,	3 = 12·5	,,	,,
,, 24	,,	,, 4.	,,	2 = 8	,,	,,
,, 8	,,	des Stabes, der R.- u. M.-Komp.		1 = 12·5	,,	,,

Auf die 2. Kompagnie, der auch v. W. angehört, entfällt eine verhältnismäßig große Zahl von Kokkenträgern. Bei dem ständigen Verkehr dieser in C. untergebrachten Kommandos mit ihren Kompagnien war somit die 2. Kompagnie einer Aussaat von Meningokokken und der Erkrankungsgefahr in besonderem Maße ausgesetzt. Es ist daher die Möglichkeit eines Zusammenhanges des Falles v. W. mit der am 20. IV. beginnenden Erkrankung F. (Gruppe 4) nicht von der Hand zu weisen. Ein sicherer Beweis für diese Annahme ist naturgemäß schwer zu führen. Immerhin möchten wir diese Beobachtungen dafür anführen, daß Umgebungsuntersuchungen wertvolle Hinweise für die Verbreitungswege der Meningokokken und damit der Infektionswege geben können.

Anschließend seien einige Untersuchungen erwähnt, die sich auf Personen beziehen, die, soweit nachweisbar, mit Genickstarrekranken in keiner Berührung gestanden hatten.

1. Am 23. VI. wurden 50 Rachenabstrichproben von Personen eines Feldlazaretts nach der Entnahme unmittelbar auf Aszitesagarplatten ausgestrichen. Meningokokken konnten nicht nachgewiesen werden.

2. Am 22. VII. wurden 32 Proben, die infolge eines Mißverständnisses eingesandt waren, mit negativem Erfolg untersucht.

3. Hierher sind auch 30 bis 40 Proben zu rechnen, die von ansteckungsverdächtigen Leuten, meist neben Blutgalle und Blut zur Widalschen Probe eingesandt wurden. Sie alle waren negativ, Zeichen einer Meningokokkenerkrankung sind in diesen Fällen nicht beobachtet worden.

Die Zahl vorstehender Untersuchungen ist verhältnismäßig gering. Immerhin haben sich bei rund 115 Personen aus einer Umgebung, in der keine Genickstarreerkrankungen vorgekommen sind, Meningokokken nicht nachweisen lassen.



Das zahlenmäßige Ergebnis vorstehender Umgebungsuntersuchungen ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.[1]

Gruppe	Engere Umgebung		Weitere Umgebung		Bemerkungen
	Zahl der untersuchten Personen	Zahl der gefundenen Kokkenträger	Zahl der untersuchten Personen	Zahl der gefundenen Kokkenträger	
1	58	3 = 5 %	160	4 = 2·5%	
2	23	2 = 8·7	238	25 = 10·5	weitere Umgebung im engeren Sinne.
			319	11 = 3·5	weitere Umgebung im weiteren Sinne.
3	10	3* = 33·3	36	0 = 0	* nach 2. u. 3. Untersuchung.
4	17	5 = 29·4	590	26 = 4·4	
5	26	2 = 7·7			
6	9	3 = 33·3	216	18 = 8·8	
7	6	2 = 33·3			
Zusammen	149	20 = 13·4%	1559	84 = 5·9%	

Demnach wurden unter 149 Personen der engeren Umgebung 20 = 13·4 Prozent Kokkenträger, unter 1559 Personen der weiteren Umgebung 84 = 5·9 Prozent Kokkenträger gefunden.

Diese Zahlen werden naturgemäß im einzelnen Falle schwanken, größer sein, je enger das Zusammenwohnen erfolgt, und je länger die Gemeinschaft gedauert hat; kleiner sein, wenn diese Voraussetzungen in geringerem Grade zutreffen.

Die Ausbeute an Kokkenträgern hängt aber auch, um das hier anzufügen, ab von der Art der Entnahme des Rachenschleims, von der Zeitdauer, die zwischen Entnahme und Ausstreichen des Materials auf Platten und Bebrütung liegt. Bei der geringen Widerstandsfähigkeit der Meningokokken wird ein längerer Transport und langes Abwarten bis zum Ansetzen der Proben vielfach zu einem negativen Ergebnis führen, obwohl in dem Sekret Meningokokken enthalten waren. Gelegentlich haben wir die Proben an Ort und Stelle auf Platten angesetzt.

[1] Es sei noch bemerkt, daß sich die Berechnungen auf verschiedene Personen beziehen. Von derselben Person mehrfach eingesandte, sowie aus irgendeinem Grunde für die Untersuchung als ungeeignet befundene Proben sind nicht eingerechnet. Die Zahl der im ganzen zur Untersuchung eingesandten Proben beträgt 2117.



Späterhin wurden die Proben von den Truppenärzten entnommen, denen wir die gewünschte Art der Entnahme gezeigt hatten, durch Radfahrer auf schnellstem Wege überbracht und sogleich verarbeitet, so daß der Zeitraum zwischen Entnahme und Ansetzen der Proben im allgemeinen nicht länger als 1 bis 2 Stunden währte.

Die bakteriologische Diagnose der Meningokokken wurde nach den üblichen, eigentlich erst von v. Lingelsheim gegebenen Grundsätzen gestellt. Frühere Untersucher haben vielfach das häufige Vorkommen meningokokkenähnlicher gramnegativer Kokken, die aber mit Meningokokken nichts zu tun haben, nicht genügend berücksichtigt und so zu hohe Zahlen von Meningokokkenträgern ermittelt. Für die Isolierung von Meningokokken aus Rachenschleim kommen in allererster Linie Aszitesagarplatten in Betracht, die nach 24- bis 36stündiger Bebrütung durchgemustert werden. Von verdächtigen, aus gramnegativen Kokken bestehenden Kolonien werden bei geringstem Verdacht einer Verunreinigung durch nochmaliges Ausstreichen auf Aszitesagar bzw. unmittelbar auf Loefflerserumröhrchen Reinkulturen gewonnen. Außer nochmaliger mikroskopischer Kontrolle, wobei auf zweifelsfreie Gramnegativität, Tetradenlagerung, verschiedene Farbstärke und Korngröße zu achten ist, wurde Farbe und Konsistenz der Serumkultur berücksichtigt. Von einer solchen Serumkultur ausgehend erfolgte Prüfung auf Maltose-, Dextrose- und Lävuloseaszitesagar, sowie endlich auf agglutinatorisches Verhalten gegenüber spezifischem Serum.

Wir haben die Forderungen, die uns die Diagnose Meningokokken gestattete, eng gestellt. Über die Berechtigung, Stämme, die in diesem oder jenem Verhalten Abweichungen zeigten und als fraglich bezeichnet wurden, doch noch zu den Meningokokken zu rechnen, sowie überhaupt über unsere Erfahrungen bei der Diagnose der Meningokokken wird der eine von uns an anderer Stelle berichten.

Art der Entnahme und Untersuchung sind jedenfalls neben dem enger oder weiter gezogenen Kreise der zu untersuchenden Umgebung für die gefundenen Zahlenverhältnisse der Kokkenträger nicht ohne Einfluß. So erklären sich die Unterschiede in den Angaben, wenn beispielsweise v. Lingelsheim[1] 15 Prozent Kokkenträger, Trautmann und Fromme[2] in der nächsten Umgebung 9.2 Prozent, Ostermann und Bochalli[3] 20 bis 100 Prozent Kokkenträger finden.

Bezüglich der Häufigkeit der Meningokokkenträger muß, wie auch aus unseren vorstehenden Untersuchungen zu entnehmen ist, unterschieden werden zwischen der näheren und weiteren Umgebung der Erkrankten. In der näheren Umgebung finden wir etwa 13·4 Prozent, in der weiteren etwa 5·9 Prozent Träger. Unter den Leuten, die mit Genick-

[1] Erwähnt nach Kutscher im *Handbuch* von Kolle-Wassermann.

[2] Beiträge zur Epidemiologie und Bakteriologie der epidemischen Genickstarre, *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1908, S. 791.

[3] Erwähnt nach Kutscher im *Handbuch* von Kolle-Wassermann.



starrekranken in keiner Beziehung gestanden hatten, waren überhaupt keine Träger nachweisbar. Es folgt hieraus, daß die Meningokokkenverstreuung von dem Kranken ausgeht. Für die Bekämpfung der Krankheit muß an diesem Gesichtspunkt festgehalten werden.

Zur näheren Umgebung sind die Personen zu rechnen, die mit dem Erkrankten während der Zeit der Inkubation und Krankheit bis zur Absonderung im Krankenhaus im gleichen Raum dauernd oder vorübergehend sich aufgehalten haben.

Die weitere Umgebung umfaßt diejenigen, die, ohne mit dem Erkrankten selbst unmittelbar in Berührung gekommen zu sein, mit Leuten der näheren Umgebung oder auch weiterhin mit Personen, die mit diesen in näherem Verkehr standen, Umgang hatten.

Wie weit der Kreis der weiteren Umgebung gezogen werden soll, hängt von dem Grade der bereits erfolgten Ausstreuung der Keime ab, der an dem Ergebnis der Untersuchung der engeren Umgebung erkannt wird. Finden sich hierbei verhältnismäßig zahlreiche Kokkenträger, so ist anzunehmen, daß die Kokkenverbreitung dementspechend auch auf die weitere Umgebung erfolgt ist.

Die Ausstreuung der Keime wird durch örtliche Verhältnisse begünstigt. Enge, dicht belegte, unsaubere Unterkünfte, Berührungen von Mensch zu Mensch bei gemeinsamen Verrichtungen im Unterstand, bei Ansammlungen, bei Appells usw. schaffen mehr oder weniger Gelegenheit, den Ansteckungsstoff weiterzuverbreiten.

Die Verbreitung der Erreger vom einzelnen Menschen erfolgt wohl in erster Linie durch Verspritzung meningokokkenhaltiger Tröpfchen und Schleimteilchen beim kräftigen Sprechen und Räuspern, beim Vonsichgeben von Auswurf, sei es in die freie Umgebung, sei es in Taschentücher. Die Meningokokken gelangen auf diese Weise viel häufiger und ergiebiger in die freie Umgebung als z. B. die Typhusbazillen eines Typhusbazillenträgers, der seine Entleerungen ein- oder zweimal am Tage in allseits verschlossene Abortgruben entleert. Trotzdem liegen kaum so überzeugende Beispiele von Meningokokkenträgern ausgegangener Infektionen vor, wie sie die Typhusbazillenträger für die Verbreitung des Typhus abgeben. Das hängt damit zusammen, daß einmal die Meningokokken in der Außenwelt in der Regel schnell absterben, wenn auch, wie die Kokkenträgerbefunde beweisen, nicht in dem Maße, wie vielfach angenommen wird. Vor allem aber sind offenbar die uns im wesentlichen unbekannten Voraussetzungen, die zu einer Infektion durch die zunächst saprophytischen Meningokokken gehören, selten gegeben.



Dem Aufsuchen der einzelnen Kokkenträger kommt somit eine erhebliche epidemiologische Bedeutung zu. Neben den wichtigen örtlichen Erhebungen geben die Umgebungsuntersuchungen, wenn sie genügend folgerichtig durchgeführt werden, einen nicht zu unterschätzenden Einblick in die Genese einzelner, scheinbar sprunghaft auftretender Erkrankungen. Sie erlauben auch die Diagnose abortiver Fälle. Der Hauptwert der Untersuchungen liegt aber darin, daß wir in die Lage versetzt werden, Kokkenträger für ihre Umgebung unschädlich zu machen, systematische Prophylaxe treiben zu können. Die Kokkenträger spielen bei der Weiterverbreitung des Ansteckungsstoffes, möchten wir sagen, fast eine erheblichere Rolle als der kranke Mensch. Der schwere Allgemeinzustand der Kranken mahnt von selbst zur Vorsicht im Verkehr, der Kranke wird bald abgesondert, In seinem oft benommenen Zustand ist die Verstreuung der Keime eingeschränkt. Andererseits soll nicht geleugnet werden, daß die vom Kranken unmittelbar ausgehenden Keime wegen der anzunehmenden höheren Virulenz für das Zustandekommen neuer Erkrankungen von besonderer Bedeutung sein können. Anders die oft nicht geringe Zahl der gesunden Kokkenträger, die wochen- und monatelang ihre Kokken — wie eine Kette ohne Ende — im freien Verkehr auf Gesunde weiter übertragen können, bis unter diesen einer ist, der die zur Infektion noch nötige „Krankheitsbereitschaft“ hat.

Diese individuell örtlich und zeitlich anscheinend außerordentlich wechselnde Disposition des Menschen, bei der nach Westenhoeffer die sogenannte lymphatische Konstitution eine Rolle spielen soll, erklärt auch wohl auf dem Umwege über die Kokkenträger das sprunghafte Auftreten der ansteckenden Genickstarre, während eigentliche Explosionsepidemien, wie wir sie bei Typhus und Cholera kennen, fehlen. Wir verstehen, weshalb die Meningitis epidemica gehäuft in Kasernen vorkommt, warum im gewöhnlichen Leben in der eng zusammenwohnenden Arbeiterbevölkerung, selten in den wohlhabenden Volksklassen.

Mittel, die Disposition des Menschen wesentlich zu beeinflussen, besitzen wir vorläufig nicht. Wir müssen uns bei der Bekämpfung der Genickstarre wesentlich an die Kokkenträger halten.

II.

Aus diesen Erwägungen heraus hielten wir es für wichtig, die Absonderung der Meningokokkenträger streng durchzuführen. Die als Träger festgestellten Leute wurden in der ersten Zeit dem Kriegslazarett überwiesen. Wir gingen dann dazu über, die Träger auf einer besonderen, der Genick-



starrebeobachtungsstation angegliederten Meningokokkenträgerabteilung zu vereinigen und abzusondern. Durch Gurgelungen mit Wasserstoffsuperoxydlösung und körperliche, den Kreislauf anregende Bewegungen wurde versucht, die Meningokokken zum Verschwinden zu bringen. In der Regel alle drei Tage wurden Rachenabstriche untersucht. Die Ergebnisse sind nach Gruppen in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Die Tabelle zeigt, daß unter 51 Trägern 29 nur durch einmaligen bakteriologischen Nachweis als solche festgestellt wurden.

Die 29 Träger, die 57 Prozent der überhaupt ermittelten Träger, soweit sie unserer Trägerabteilung überwiesen worden sind, ausmachen, haben also anscheinend die Meningokokken nur vorübergehend beherbergt. Die Absonderung dieser 29 Leute erstreckte sich auf 11 bis 39, durchschnittlich auf 20 Tage. In dieser Zeit fanden 3 bis 8, durchschnittlich 4 Untersuchungen mit negativem Ergebnis statt.

Die Häufigkeit wiederholter positiver Meningokokkenbefunde ist aus der Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3.

Es fanden sich

mit	1	maligem	Nachweis	29	Kokkenträger
,,	2	,,	,,	4	,,
,,	3	,,	,,	4	,,
,,	4	,,	,,	3	,,
,,	7	,,	,,	2	,,
,,	8	,,	,,	1	,,
,,	10	,,	,,	2	,,
,,	11	,,	,,	2	,,
,,	12	,,	,,	2	,,
,,	13	,,	,,	1	,,
,,	14	,,	,,	1	,,

Über die durch den Kokkennachweis bedingte Dauer der Absonderung sowie die während dieser Zeit erforderliche Zahl der Untersuchungen gibt Tabelle 4 Aufschluß.

Die kürzeste Zeit der Beobachtung in der Trägerabteilung betrug also 11, die längste 150 Tage. Der Durchschnittsaufenthalt der 51 Träger ist 44 Tage.

Tabelle 2 (Gesamt-

Lfd. Nr.	Nr. der Gruppe	Name	fest-gestellt	Datum und Ergebnis										
1	2. Gruppe	Hi.	30. 4. +	12. 5. u.	16. 5. —	18. 5. —	21. 5. u.	24. 5. —						
2		Ki.	30. 4. +	8. 5. u.	16. 5. u.	18. 5. —	21. 5. +?	24. 5. —	27. 5. —	30. 5. —	2. 6. —			
3		Ni.	10 5. +	14. 5. u.	16. 5 u.	18. 5. —	21. 5. u.	24. 5. —	27. 5. u.	30. 5. —				
4	4. Gruppe	Ge.	29. 4. +	12. 5. u.	16. 5. —	18. 5. —	20. 5. —							
5		Fa.	29. 4. +	12. 5. u.	16. 5. u.	18. 5. —	21. 5. —	24. 5. —						
6		Br.	29. 4. +	12. 5. —	16. 5. —	18. 5. —								
7		De.	29. 4. +	12. 5. —	16. 5. —	18. 5. —								
8		Ca.	29. 4. +	12. 5. —	16. 5. —	18. 5. —	21. 5. —							
9		Schö.	29. 4. +	12. 5. u.	16. 5. —	18. 5. —	21. 5. —							
10		Schä.	29. 4. +	12. 5. u.	16. 5. —	18. 5. —	21. 5. —							
11		Ko.	29. 4. +	12. 5. —	16. 5. —	18. 5 —								
12		Me.	29. 4. +	12. 5. —	16. 5. u.	18. 5. —								
13		Jä.	29. 4. +	12. 5. —	16. 5. —	18. 5. —								
14		Re.	25. 4. +	12. 5. —	16. 5. u.	18. 5. —								
15		Su.	29. 4. +	12. 5. u.	16. 5. u.	18. 5. —	21. 5. u.	24. 5. u.	27. 5. —	30. 5. —				
16		Bl.	25. 4. +	12. 5. u.	16. 5. —	18. 5. —	21. 5. u.	24. 5. —	27. 5. u.	30. 5. —	2. 6. —			
17		v.d.Por.	17. 5. +	24. 5. —	27. 5. —	31. 5. —	4. 6. +	7. 6. +	11. 6. —	14. 6. +	17. 6. +	21. 6. —	23. 6. —	26. 6. —
				20. 7. —	21. 7. —	24. 7. —	27. 7. —	30. 7. —	2. 8. —	5. 8. +	8. 8. —	11. 8. +	14. 8. —	17. 8. —
			20. 8. u.	23. 8. —	26. 8. —	29. 8. —	1. 9. —	4. 9. u.	7. 9. u.					
18		El.	29. 4. +	16. 5. —	18. 5. —	21. 5. +	24. 5. —	27. 5. —	30. 5. —	2. 6. —				
19		Eg.	27. 5. +	2. 6. —	5. 6. —	8. 6. u.	11. 6. —	14. 6. —						
20		Wo.	19. 5. +	22. 5. u.	25. 5. —	28. 5. —	31. 5. —	4. 6. —						

untersuchungen).

der Untersuchungen							Gesamt-zeit der Absdg. Tage	Zahl der Untersuchungen während d. Absonderung +	(+?)	−	u.	zus.	Bemerkungen
							25			3	2	5	
							34	1	(1)	5	2	8	
							21			3	4	7	
							22			3	1	4	
							26			3	2	5	
							20			3	0	3	
							20			3	0	3	
							23			4	0	4	
							23			3	1	4	
							23			3	1	4	
							20			3	0	3	
							20			2	1	3	
							20			3	0	3	
							24			2	1	3	
							32			3	4	7	
							39			5	3	8	
29. 6. —	2. 7. —	5. 7. +?	9. 7. +	12. 7. —	15. 7. +	18. 7. u.	114	9	(1)	23	4	36	
							35	1		6	0	7	
							19			4	1	5	
							17			4	1	5	
						Seitenbetrag	577	11	2	88	28	127	

Tabelle 2

Lfd. Nr.	Nr. der Gruppe	Name	festgestellt	Datum und Ergebnis										
21	4. Gruppe	Sch. II	17. 5. +	22. 5. +	25. 5. —	28. 5. +	31. 5. —	4. 6. +	7. 6. +	11. 6. u.	14. 6. —	17. 6 u.	20. 6. +?	23. 6. u.
				18. 7. u.	20. 7. —	21. 7. —	24. 7. —	27. 7. —	30. 7. u.	2. 8. —	5. 8. +	8. 8. —	11. 8. u.	14. 8. —
			17. 8. u.	20. 8. —	23. 8. —	26. 8. —	29. 8. —	1. 9. +?	4. 9. u.	7. 9. u.	8. 9. —	11. 9 u.	16. 9. u.	18. 9. —
				13.10. —										
22		Jö.	12. 5. +?	17. 5. +	22. 5. u.	25. 5. —	28. 5. +	31. 5. u.	4. 6. —					
23		Hü.	6. 5. +	13. 5. u.	16. 5. —	18. 5. —								
24		Ra.	17. 5. +	22. 5 +	25. 5 +	28. 5. —	31. 5 —	4. 6. —						
25	5. Gruppe	Sche.	8. 5. +	14. 5. u.	16. 5. —	18. 5. —								
26		Ri.	8. 5. +	16. 5. u.	18. 5. —	20. 5. —								
27	6. Gruppe	An.	z. B.[1]	25. 5. —	12. 6. —	15. 6. —	18. 6. +	25. 6. —	29. 6. —	2. 7. u.	5. 7. —	9. 7. —	12. 7. —	
28		Bn.	26. 5. +	15. 6 —	18. 6. +	20. 6. —	23. 6. —	26. 6. —	29. 6. —	2. 7. —	5. 7. +?	9. 7. —	12. 7. —	15. 7. u.
29		Kö.	24. 5. +	29. 5. u.	1. 6. —	4. 6. —	7. 6. —	11. 6. —						
30		Ph.	24. 5. +	29. 5. u.	1. 6. +	4. 6. —	7 6 —	11. 6. u.	14. 6. —	17. 6. —	20. 6. —			
31		Jn.	24. 5. +	29. 5. u.	1. 6. —	4. 6. —	7. 6. —	11. 6. —						
32		Bi.	22. 5. +	29. 5. u.	1. 6. —	4. 6. —	7. 6 —	11. 6. —	14. 6. —					
33		Ei.	25. 5. +	30. 5. +	2. 6. +?	5. 6. —	8. 6. u.	11. 6. u.	14. 6. —	17. 6. —	20. 6. +	23. 6 —	26. 6. +	29. 6. —
				21. 7. —	24. 7. —	27. 7. —	30. 7 —	2. 8. —	5. 8. +	8. 8. —	11. 8 u.	14. 8. +	17. 8. +	20. 8. —
			23. 8. —	26. 8. —	29. 8. —	1. 9. +?	4. 9. u.	7. 9. u.	8. 9. +?	11. 9 +?	16. 9. u.	19. 9. —	22. 9. u.	25. 9. u.
34		Gi.	26. 5. +	31. 5. —	4. 6. —	7. 6. —	11. 6. —							
35		Wa.	26. 5. +	31. 5 —	4. 6. —	7. 6. —	11. 6. —	14. 6. +	17. 6. +	20. 6. +	23. 6. —	26. 6. u.	29. 6. +	2. 7. —
				27. 7. u.	30. 7. —	2. 8. —	5. 8. +	8. 8. —	11. 8. u.	14. 8. +	17. 8. —	20. 8. —	23. 8. +	26. 8. —
			29. 8. —	1. 9. +?	4. 9. u.	7. 9. u.	8. 9. —	11. 9 —	16. 9. —	19. 9. —	22. 9. u.	25. 9. u.	28. 9. —	1. 10. —

[1] Wurden von der Beobachtungsstation zur Trägerabteilung verlegt; berechnet vor dem ersten positiven Ergebnis ab.

(Fortsetzung).

der Untersuchungen							Gesamtzeit der Absdg. Tage	Zahl der Untersuchungen während d. Absonderung +	(+?)	−	u.	zus.	Bemerkungen
						Übertrag	577	11	2	88	28	127	
26.6. u.	29.6. u.	2.7. —	5.7. +?	9.7. +	12.7. +	15.7. —	150	10	(3)	23	16	49	
22.9. u	25.9. u.	28.9. —	1.10. —	4.10. u.	7.10. —	10.10. —							
							19	2		2	2	6	1. Probe +?
							13			2	1	3	
							19	2		3	0	5	
							11			2	1	3	
							13			1	2	3	
							25			5	1	6	
18.7. u.	21.7. —	24.7. u.	27.7. —	30.7. u.			66	2	(1)	10	4	16	
							19			4	1	5	
							28	1		5	2	8	
							19			4	1	5	
							24			5	1	6	
2.7. u	5.7. —	9.7. +	12.7. +	15.7. +	18.7. u.	20.7. —	141	13	(4)	23	11	47	
28.9. —	1.10. —	4.10. u.	7.10. —	11.10. —	13.10. —								
							17			4	0	4	
5.7. —	9.7. u.	12.7. +	15.7. +	18.7. u.	21.7. +	24.7. —	141	11	(1)	24	10	45	
4.10. u.	7.10. —	10.10. —	13.10. —										
						Seitenbetrag	1282	52	11	205	81	338	

Tabelle 2

Lfd. Nr.	Nr. der Gruppe	Name	festgestellt	Datum und Ergebnis										
36	6. Gruppe	Br.	26. 5. +	31. 5. —	4. 6. —	7. 6. +	11. 6. —	14. 6. +	17. 6. +	20. 6. +	28. 6. —	26. 6. —	29. 6. u.	2. 7. —
				24. 7. —	27. 7. —	30. 7. —								
37		An.	26. 5. +	31. 5. —	4. 6. +	7. 6. —	11. 6. —	14. 6. +	17. 6. u.	20. 6. +	28. 6. —	26. 6. —	29. 6. u.	2. 7. —
				24. 7. u.	27. 7. —	30. 7. u.	2. 8. u.	5. 8. +	8. 8. —	11. 8. +	14. 8. —	17. 8. u.	20, 8. u.	23. 8. —
			26. 8. —	29. 8. —	1. 9. —	4. 9. u.	7. 9. u.	8. 9. —						
38		Pa.	26. 5. +	31. 5. —	4. 6. —	7. 6. —	11. 6. —							
39		Pi.	26. 5. +	31. 5. —	4. 6. —	7. 6. —	11. 6. —							
40		Kr.	28. 5. +	2. 6. +	5. 6. —	8. 6. —	11. 6. —	14. 6. +	17. 6. —	20. 6. +	23. 6. —	26. 6. —	29. 6. u.	2. 7. u.
				24. 7. —	27. 7. —	30. 7. —								
41		Di.	28. 5. +	2. 6. —	5. 6. —	8. 6. —	11. 6. —							
42		Jä.	28. 5. +	2. 6. —	5. 6. —	8. 6. u.	11. 6. —	14. 6. —	17. 6. +	20. 6 +	23. 6. u.	26. 6. —	29. 6. +	2. 7. —
43		Wal.	26. 5. +	31. 5. —	4. 6. —	7. 6. —	11. 6. —	14. 6. —						
44		So.	28. 5. +	5. 6. —	8. 6. —	11. 6. +	14. 6. +?	17. 6. +	20. 6. +	23. 6. u.	26. 6. —	29. 6. +?	2. 7. +	5. 7. —
				30. 7. +	2. 8. —	5. 8. +	8. 8. —	11. 8. +	14. 8. u.	17. 8. u.	20. 8. —	23. 8. —	26. 8. —	29. 8. —
			1. 9. —	4. 9. u.	7. 9. u.	8. 9. —	11. 9. +	16. 9. —	19. 9. —	22. 9. u.	25. 9. u.	28. 9. —	1. 10. —	4. 10. u.
45		Ho.	1. 6. +	7. 6. +	11. 6. —	14. 6. +	17. 6. +	20. 6. +	23. 6. —	26. 6. +	29. 6. —	2. 7. +	5. 7. +?	9. 7. u.
				2. 8. —	5. 8. —	8. 8. —	11. 8. u.	14. 8. u.	17. 8. —	20. 8. u.	23. 8. —	26. 8. —	29. 8. —	1. 9. —
			4. 9. u.	8. 9. —	11. 9. —	19. 9. —	22. 9. u.	25. 9. u.	28. 9. —	1. 10. —	4. 10. —	7. 10. —	10.10. —	13.10 —
46		Ma.	1. 6. +	7. 6. —	11. 6. +	14. 6. +	17. 6. +	20. 6. +	23. 6. —	26. 6. +	29. 6. u.	2. 7. —	5. 7. +?	9. 7. +
				30. 7. +	2. 8. —	6. 8. +	8. 8. —	11. 8. +	14. 8. u.	17. 8. —	20. 8. —	23. 8. —	26. 8. —	29. 8. —
			1. 9. —	4. 9. u.	7. 9. u.	8. 9. —								
47		He	1. 6. +	7. 6. —	11. 6. —	14. 6. —	17. 6. +	20. 6. +	23. 6. u.	26. 6. —	29. 6. —	2. 7. —	5. 7. —	9. 7. u.

(Fortsetzung).

der Untersuchungen							Gesamtzeit der Absdg. Tage	Zahl der Untersuchungen während d. Absonderung +	(+?)	−	u.	zus.	Bemerkungen
						Übertrag	1282	52	11	205	81	338	
5. 7. +?	9. 7. +	12. 7. —	15. 7. —	18. 7. u.	20. 7. —	21. 7. —	66	6	(1)	13	2	21	
5. 7. —	9. 7. +	12. 7. —	15. 7. +	18. 7. u.	20. 7. +	21. 7. +	106	9		16	10	35	
							17			4	0	4	
							17			4	0	4	
5. 7. +?	9. 7. +	12. 7. +	15. 7. —	18. 7. u.	20. 7. +	21. 7. —	64	7	(1)	11	3	21	
							15			4	0	4	
5. 7. —	9. 7. —	12. 7. —	15. 7. —				49	3		10	2	15	
							20			5	0	5	
9. 7. +	12. 7. —	15. 7. —	18. 7. u.	21. 7. —	24. 7. —	27. 7. u.	139	11	(2)	23	10	44	
7. 10 —	10.10 —	13.10. —											
12. 7. +	15. 7. +	18. 7. u.	21. 7. —	24. 7. —	27. 7. —	30. 7. +	135	10	(1)	23	8	41	
13. 7. u.	15. 7. +	18. 7. u.	20. 7. +	21. 7. —	24. 7. —	27. 7. u.	100	12	(2)	14	7	33	
12. 7. +	15. 7. —	18. 7. u.	21. 7. u.	24. 7. —	27. 7. —	30. 7. —	60	3		11	4	18	
						Seitenbetrag	2070	113	18	343	127	583	

Tabelle 3

Lfd. Nr.	Nr. der Gruppe	Name	fest-gestellt	Datum und Ergebnis										
48	6. Gruppe	Be.	7. 6. +	11. 6. u.	14. 6. —	17. 6. +	20. 6. +	23. 6 —	26. 6. —	29. 6. u.	2. 7. —	5. 7. +?	9. 7. +	12. 7. u.
				5. 8. +	8. 8. —	11. 8. —	14. 8. —							
49	7. Gruppe	Ba.	Z. B.[1]	23. 6. —	26. 6. +	29. 6. —	2. 7. —	5. 7. —	9. 7. +	12. 7. —	15. 7. —	16. 7. u.	21. 7. u.	24. 7. —
50		Ho.	Z. B.[1]	22. 6. —	26. 6. +?	29. 6. —	2. 7. —	5. 7. +?	9. 7. +	12. 7. +	15. 7. —	18. 7. u.	21. 7. —	24. 7. —
51		Ab.	Z. B.[1]	23. 6. —	26. 6. —	29. 6. u.	2. 7. —	5. 7. +?	9. 7. +	12. 7. —	15. 7. +	18. 7. u.	21. 7. —	24. 7. —

Anmerkung: u. = unbrauchbare Ergebnisse. Es handelt sich meist um Platten
Proteus) verhindert wurde. +? = Reinkulturen meningokokkenähnlicher Stämme, die in

Tabelle 4.

Nachweishäufigkeit	Dauer der Absonderung		Zahl der Untersuchungen	
	i. Durchschnitt	Grenzzeiten	i. Durchschnitt	Grenzzahlen
1 mal	20	11—39 Tage	4	3—8
2 mal	34	28—37 „	9	7—12
3 mal	33	19—66 „	9	5—16
4 mal	49	38—60 „	15	12—18
7 mal	68	66—69 „	22	22
8 mal	64	64 „	21	21
10 mal	110	106—114 „	36	35—36
11 mal	143	135—150 „	45	41—49
12 mal	140	139—141 „	45	44—45
13 mal	100	100 „	33	33
14 mal	141	141 „	47	47

Die Absonderungsdauer hängt in erster Linie von der Häufigkeit positiver Befunde ab. Je zahlreicher die positiven Befunde bei demselben Fall sind, um so länger dauert in der Regel die Absonderung.

Zur Erörterung der Frage, nach wieviel negativen Untersuchungen ein Freisein von Meningokokken erwartet werden darf, sei zunächst auf Tabelle 5 verwiesen. In ihr sind nur die eindeutig

[1] Wurden von der Beobachtungsstation zur Trägerabteilung verlegt; berechnet von dem ersten positiven Ergebnis ab.



(Fortsetzung).

der Untersuchungen							Gesamtzeit der Absdg. Tage	Zahl der Untersuchungen während d. Absonderung +	(+?)	−	u.	zus.	Bemerkungen
						Übertrag	2070	113	18	343	127	583	
15. 7. +	18. 7. u.	21. 7. —	24. 7. —	27. 7. —	30. 7. —	2. 8. —	69	6	(1)	12	4	22	
27. 7. —	30. 7. —	2. 8. —					38	1		9	2	12	
27. 7. —	30. 7. u.	2. 8. —					38	3	(1)	7	2	12	1. Probe +?
27. 7. —	30. 7. —	2. 8. —					29	2		6	1	9	1. Probe +?
						Zusammen	2244	125	20	377	136	638	

und Kulturen, deren endgültige Untersuchung durch Überwucherung (Sporenbildner, diesem oder jenem Verhalten von typischen Meningokokken sich abweichend verhielten.

(siehe Anmerkung der Tabelle 2) negativen und positiven Ergebnisse der Tabelle 2 verwertet.

Tabelle 5.

Positive Befunde

unmittelbar hintereinander	**40 mal**	**bei**	**16**	**verschiedenen**	**Trägern**
Mit einmaligem negativen Zwischenbefund	**31 „**	**„**	**15**	**„**	**„**
„ zweimaligem „ „	**11 „**	**„**	**9**	**„**	**„**
„ dreimaligem „ „	**9 „**	**„**	**9**	**„**	**„**
„ viermaligem „ „	**5 „**	**„**	**5**	**„**	**„**
„ fünfmaligem „ „	**3 „**	**„**	**3**	**„**	**„**
„ sechsmaligem „ „	**3 „**	**„**	**3**	**„**	**„**

Von Interesse sind vor allem die Fälle, in denen nach drei- und mehrmaligem negativen Befunde bei weiterer Untersuchung doch noch Meningokokken gefunden wurden. Das ist 20 mal der Fall bei 13 verschiedenen Trägern. Es ergibt sich demnach, daß unter 21 Personen[1], bei denen mehr als einmal eindeutig Meningokokken festgestellt wurden, 13 = 62 Prozent — auf die Gesamtzahl der in der Tabelle 2 zusammengestellten 51[1] Kokkenträger berechnet = 25 Prozent — sich finden, in deren Rachenschleim

[1] **Fall 2 fällt wegen des „+?"-Befundes fort.**



nach drei- bis sechsmaligem negativen Zwischenbefund doch noch Meningokokken enthalten waren.

Die 20mal beobachteten positiven Ergebnisse der Untersuchungen nach vorangegangenem drei- bis sechsmaligen negativen Befunde machen unter der in Tabelle 5 verwerteten Zahl von 105 eindeutig positiven Proben mit mehr als einmaligem positiven Ergebnis einen Prozentsatz von 19, auf die Gesamtzahl der in Tabelle 2 enthaltenen Untersuchungen eindeutig positiver oder negativer Proben der 51 Kokkenträger überhaupt — = 530 Proben — 3·8 aus. Also unter 530 eindeutigen Untersuchungen von Rachenschleim auf Meningokokken ergaben 20 (= 3·8 Prozent) doch noch Meningokokken, obgleich drei- bis sechsmalige vorangegangene Untersuchungen negativ ausgefallen waren.

Ursprünglich war beabsichtigt, die in die Meningokokkenträgerabteilung aufgenommenen Leute nach dreimaliger negativer Untersuchung zu entlassen in der Annahme, daß ein dreimaliger negativer Befund für ein dauerndes Freisein von Meningokokken ausreichend beweisend sei. Wir konnten uns bald von der Unrichtigkeit dieser Annahme überzeugen und veranlaßten, daß für die Entlassung eine mindestens viermalige negative Untersuchung erforderlich wäre. Wie aus Tabelle 5 zu sehen ist, wurden nach viermalig negativem Befunde noch fünfmal, nach fünf- und sechsmalig negativem Befunde noch je dreimal Meningokokken festgestellt. Diese elfmal erhobenen Kokkenbefunde — trotz wenigstens viermal vorangegangenen negativen Ergebnissen — machen unter den 105 eindeutig positiven Ergebnissen der mehr als einmal positiven Untersuchungen desselben Falles 10·5 Prozent, und unter den 530 eindeutigen Gesamtergebnissen (Tabelle 2) 2·1 Prozent aus.

An den 11 Proben sind 9 verschiedene Träger beteiligt. Fordert man also zur Entlassung eines Trägers eine viermalige negative Untersuchung, so haben sich unter den 21 Personen, bei denen mehr als einmal Meningokokken festgestellt wurden, 9 = 43 Prozent — auf die Gesamtzahl der in Tabelle 2 enthaltenen 51 Kokkenträger berechnet, immer noch 17·6 Prozent — finden lassen, in deren Rachenschleim auch dann noch Meningokokken enthalten waren.

Vorstehenden Berechnungen sind die in Tabelle 2 aufgeführten Ergebnisse zugrunde gelegt, soweit diese durchaus eindeutig waren. Außer acht gelassen sind die Ergebnisse, die mit + ? versehen sind. Diese betreffen isolierte Reinkulturen von Meningokokken ähnlichen Stämmen, die zwar nicht



in jeder Beziehung die strengen Anforderungen der Diagnose des Micrococcus intracellularis meningitidis Weichselbaum erfüllten, über deren Zugehörigkeit zu den echten Meningokokken sich indes streiten läßt. Ferner wurden die mit „u.“ bezeichneten Proben nicht berücksichtigt. Hierbei handelt es sich vielfach um Aszitesagarplatten und Kulturen, die durch Sporenbildner, Proteusarten überwuchert waren, so daß eine Isolierung oder endgültige Bestimmung etwaiger Meningokokken nicht möglich war. Da mit diesen Verhältnissen in der Praxis der bakteriologischen Diagnostik immer zu rechnen sein wird, so sei vom Standpunkte des Praktikus aus eine entsprechende Berechnung unter Berücksichtigung der „+ ?“- und „u.“-Proben hier noch kurz angeschlossen. Das den Tatsachen entsprechende Bild dürfte in der Mitte zwischen den Ergebnissen der Tabelle 5 und 6 liegen.

In Tabelle 6 sind sämtliche Proben der Tabelle 2 verwertet (siehe Anmerkung 1 der Tabelle).

Tabelle 6.

Positive Befunde (einschließlich der „+ ?“-Befunde)

unmittelbar hintereinander		. . . . . .	45 mal	bei	18	verschiedenen	Trägern
Mit einmaligem	negativen	Zwischenbefund	31 „	„	14	„	„
„ zweimaligem	„	„	18 „	„	11	„	„
„ dreimaligem	„	„	8 „	„	8	„	„
„ viermaligem	„	„	9 „	„	8	„	„
„ fünfmaligem	„	„	5 „	„	5	„	„
„ sechsmaligem	„	„	3 „	„	3	„	„
„ siebenmaligem	„	„	2 „	„	2	„	„
„ achtmaligem	„	„	2 „	„	1	Träger	
„ zehnmaligem	„	„	1 „	„	1	„	

Nach drei- und mehrmaligem negativen Befunde wurden also noch im ganzen 30 mal Meningokokken festgestellt, d. h. unter den 125 mehr als einmalig positiven Ergebnissen (siehe Tabelle 2) in 24 Prozent — unter den die Tabelle 2 enthaltenen Gesamtuntersuchungen (= 689) in 4·3 Prozent — der Fälle.

Die 30 erwähnten positiven Proben verteilen sich auf 16 verschiedene Träger. Unter den 22 Personen der Tabelle 2 also, bei denen mehr als einmal Meningokokken (+ und + ?) nachgewiesen sind, befinden sich 16 = 73 Prozent — auf die Gesamtzahl der 51 Kokkenträger berechnet = 31 Prozent —, in deren Rachenschleim nach drei bis zehnmaligen negativen Zwischenbefunden doch noch Meningokokken enthalten waren.

Nach vier- und mehrmaligem negativen Befunde konnten noch 22 mal, d. h. in 18 Prozent der mehr als einmalig positiven Ergebnisse — und in 3 Prozent der überhaupt untersuchten Proben — Meningokokken gefunden, bzw. 14 = 64 Prozent Träger der Leute mit mehr als einmalig positivem Untersuchungsbefunde — entsprechend 27 Prozent der Gesamtzahl der 51 Träger — festgestellt werden.



Die Ergebnisse sind nochmals in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tabelle 7.

Es wurden Meningokokken festgestellt	Nach wenigstens dreimaligem negativen Befunde	Nach wenigstens viermaligem negativen Befunde
unter 580 (689)[1] überhaupt untersuchten Proben . .	20 (30)mal = 3·8% (4·3%)	11 (22)mal = 2·1% (3%)
unter 105 (125) Proben von Leuten mit wiederholt positivem Befunde . . .	20 (30)mal = 19% (24%)	11 (22)mal = 10·5% (18%)
unter 51 (51) Trägern . .	13 (16)mal = 25% (31%)	9 (14)mal = 17·6% (27%)
unter 21 (22) Trägern mit wiederholt positivem Befunde	13 (16)mal = 62% (73%)	9 (14) mal = 43% (64%)

Von der Gesamtzahl der überhaupt als Kokkenträger ermittelten Personen aus der Umgebung Genickstarrekranker wurden also nach **dreimaligem** negativen Ergebnis wenigstens noch ein **Viertel** und nach **viermaligem** negativen Ergebnis wenigstens **noch 17 Prozent** wiederum als mit Meningokokken behaftet festgestellt.

Es geht daraus hervor, daß eine viermalige negative Untersuchung noch nicht ausreichend ist als Beweis völliger Meningokokkenfreiheit. Ja selbst nachdem sechs Proben hintereinander ein negatives Ergebnis hatten, fanden sich bei der siebenten Untersuchung wiederum Meningokokken. Wir müssen ferner berücksichtigen, daß eine Anzahl der unseren Untersuchungen zugrunde gelegten Fälle (siehe Tabelle 2) nach weniger als vier- bis sechsmaliger negativer Untersuchung als meningokokkenfrei bezeichnet entlassen wurde und bei weiteren Untersuchungen vielleicht doch noch als positiv sich herausgestellt hätte. Somit würde also die Zahl der Fälle, die nach vier- und mehrmaligem negativen Befunde wiederum positiv sind, noch größer sein. Daraus folgt, daß eine bündige Beantwortung, nach wieviel negativen Untersuchungen ein Träger als „frei" zu bezeichnen ist, deshalb nicht ohne weiteres möglich ist, weil schließlich auch nach zehn-, zwölf- und mehrmaligem aufeinanderfolgendem negativen Befunde doch wieder Meningokokken auftreten können. Jedenfalls ist die Wahrscheinlichkeit endgültigen Verschwundenseins um so größer, je größer die Zahl der aufeinanderfolgenden negativen Untersuchungen ist.

[1] Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf Berechnung bei Verwertung sämtlicher Untersuchungen.

Es ist nicht ohne Interesse, nach der Ursache der häufigen negativen Befunde zu suchen, die zwischen positiven Ergebnissen liegen. Man könnte sagen, daß einmal die Entnahme des Materials verschieden ist, und das Untersuchungsergebnis sehr davon abhängt, ob das entnommene Sekret der für die Meningokokkenansiedlung in Betracht kommenden Schleimhautstelle entstammt. Weiterhin könnte eine unvollkommene, ungleichmäßige Untersuchungstechnik für den häufigen negativen Ausfall verantwortlich gemacht werden. Wir möchten dagegen einwenden, daß die Rachenabstriche von dem die Meningokokkenträgerabteilung leitenden Arzte in immer gleicher, sachverständiger Weise[1] entnommen wurden, daß das Überbringen der Proben immer in der gleichen Weise erfolgte, daß auch die bakteriologische Untersuchung stets übereinstimmend ausgeführt wurde. Es wäre deshalb — bei Richtigkeit dieser Gründe — nicht einzusehen, weshalb Proben derselben Person (z. B. Nr. 17, 33, 35, 36, 37, 40) eine Zeitlang mit großer Regelmäßigkeit positive, und zwar vielfach nahezu Reinkulturen, dann wieder längere Zeit hintereinander negative Befunde ergaben.

Eine weitere Erklärung für den positiven Ausfall einer Probe, nachdem eine größere Zahl von Proben desselben Trägers bereits negativ waren, bleibt zu erörtern. Die Meningokokkenträger waren gemeinsam in einem Zelte untergebracht und lebten so ständig in mehr oder weniger inniger Berührung zusammen. Bei der im ersten Abschnitt unserer Arbeit des öfteren erwähnten leichten Verbreitungsweise der Meningokokken ist es denkbar, daß Leute, die ihre Meningokokken bereits verloren hatten, durch Meningokokken noch beherbergende Träger von neuem Meningokokken erhielten. Dieser Einwand ist nicht von der Hand zu weisen.

Schließlich halten wir für durchaus möglich, daß ähnlich wie beim Typhus von O. Mayer zuerst festgestellt ist, auch bei der Meningokokkenausscheidung freie Intervalle vorkommen, in denen die Erreger nicht in die Außenwelt gelangen. Man kann sich vorstellen, daß die Meningokokken in diesen freien Zeiten in Schleimhautbuchten abgeschlossen sind. Durch irgendwelche Umstände öffnen sich diese abgekapselten Herde, so daß die Meningokokken wieder an die Schleimhautoberfläche gelangen. Meningokokkenfreie Zeiten wechselten mit Zeiten, in denen wieder ein reichliches Vorhandensein von Meningokokken festgestellt werden konnte. Z. B. Nr. 17: drei Ausscheidungszeiten sind durch zwei- bis dreiwöchige freie Perioden getrennt. Ähnlich bei Nr. 21, 33, 35, 36, 37, 40.

[1] D. h. nach vorangegangenem 24stündigen Aussetzen der H_2O_2-Behandlung kräftige Abstriche mit entsprechend gebogenem, mit Watte versehenem Drahtstabe von der hinteren Gegend des Zäpfchengrundes.



Diese Fälle scheinen uns dafür zu sprechen, daß ähnlich wie beim Typhus auch bei Meningokokkenträgern mit einem schubweisen Vorkommen der Meningokokken zu rechnen ist.

Die auf der Abteilung abgesonderten Meningokokkenträger fühlten sich durchweg gesund. Eine von Herrn Oberarzt d. R. Dr. Dorth vorgenommene fachärztliche Untersuchung des Nasenrachenraumes hat in einzelnen Fällen leicht hypertrophische Tonsillen, Rötung der Gaumenbögen, ödematöse Schwellung des Zäpfchens ergeben, Veränderungen, die wohl zum großen Teil auf den Reiz der Probeentnahme zurückgeführt werden können.

Wir haben also gesehen, daß eine aufeinanderfolgende viermalige negative Untersuchung keine ausreichende Sicherheit für eine endgültige Abwesenheit der Meningokokken abgibt. Solange die Möglichkeit fehlt, durch medikamentöse, desinfizierende Mittel oder sonstige Behandlung die Meningokokken aus dem Nasenrachenraum erfolgreich, d. h. endgültig zu beseitigen, werden wir uns daher, da die Absonderung der Träger aus äußeren Gründen zeitlich beschränkt sein kann, unter Umständen genötigt sehen, auf das Verschwundensein der Meningokokken sämtlicher Träger zu verzichten. Es gelingt nach verhältnismäßig kurzer Zeit, den bei weitem größten Teil der Träger als „bakteriologisch genesen“ zu entlassen. Die Dauer der Absonderung wird sich bis zu einer gewissen Grenze nach Lage der jedesmaligen Verhältnisse richten müssen. Je länger sie währt, um so kleiner ist die Zahl der übrig bleibenden Ausscheider. Wir halten im allgemeinen eine wenigstens viermalige, mit dreitägigen Zwischenräumen auszuführende, hintereinander negativ verlaufene Untersuchung des Rachenabstrichs für erforderlich, ehe eine Freilassung der Kokkenträger zu gestatten ist. Wenn schließlich die Zahl der möglicherweise noch weiterhin Meningokokken ausscheidenden Personen auf 17 Prozent beschränkt wird, dann ist die Möglichkeit der Kokkenverbreitung dank der Absonderung schon so weit eingedämmt, daß die Absonderung an sich vollauf gerechtfertigt ist. Vielleicht ist auch mit der Abnahme einer Virulenz der bei ein und derselben Person lange Zeit saprophytär lebenden Meningokokken zu rechnen, so daß diese übrig bleibenden Dauerausscheider für die Verbreitung der Genickstarre an Bedeutung verlieren.

Wir kommen zu folgenden Ergebnissen:

I.

1. In der Umgebung Genickstarrekranker wurden regelmäßig Meningokokkenträger gefunden. Unter Leuten, die mit Kranken in keiner Berührung gestanden hatten, waren Kokkenträger nicht nachweisbar.

2. Unterscheidet man zwischen näherer und weiterer Umgebung des Erkrankten, so fanden sich in ersterer unter 149 Personen 20 = 13·4 Prozent, in letzterer unter 1559 Personen 84 = 5·9 Prozent Kokkenträger. Mit der Entfernung vom Kranken nimmt die Ausbeute an Trägern ab.

3. Die Meningokokkenverbreitung geht also vom Kranken aus. Ein allgemeines Vorkommen (Ubiquität) der Meningokokken besteht nicht.

4. Die Beobachtungen sprechen dafür, daß sich die Meningokokken auch außerhalb des menschlichen Körpers lebend erhalten, und daß ihre Verbreitung durch örtliche Verhältnisse (enges Zusammenwohnen, Unsauberkeit) begünstigt wird.

5. Es ist daher eine gründliche Entseuchung aller Gegenstände und Räume, die mit Genickstarrekranken in Berührung gekommen sind, erforderlich.

6. Da die Weiterverbreitung der Erkrankung durch Meningokokkenträger erfolgt, so sind diese durch Umgebungsuntersuchungen festzustellen und abzusondern.

7. Die von Kranken unmittelbar verstreuten Meningokokken scheinen in erster Linie virulent zu sein. Die Untersuchung der näheren Umgebung ist daher besonders wichtig. Ihre Wiederholung hängt von dem Ergebnis der ersten Untersuchung und von den örtlichen Verhältnissen der Umgebung ab.

8. Der Umfang der Untersuchung der weiteren Umgebung richtet sich nach dem Ergebnis der Untersuchung der näheren Umgebung, ferner ebenfalls nach der von den örtlichen Verhältnissen abhängigen Verstreuungsmöglichkeit der Erreger.

9. Die Umgebungsuntersuchungen können wertvolle Hinweise für die Verbreitungswege der Meningokokken und damit der Infektion ergeben.

II.

10. Unter 51 auf der Meningokokkenträgerabteilung abgesonderten Kokkenträgern wurden bei 29 = 57 Prozent durch weitere Untersuchung Meningokokken nicht wieder gefunden. Die Absonderungszeit dieser Leute betrug durchschnittlich 20 Tage.

11. Die kürzeste Zeit der Beobachtung in der Trägerabteilung betrug 11, die längste 150, die Durchschnittszeit 44 Tage.



12. Die Frage, nach wieviel negativen Untersuchungen ein Freisein von Meningokokken zu erwarten ist, läßt sich nicht zahlenmäßig beantworten.

13. Unter 530 eindeutigen Untersuchungen von Rachenschleim ergaben 20 = 3·8 Prozent doch noch Meningokokken, obgleich drei- bis sechsmalige hintereinander vorangehende Untersuchungen negativ ausgefallen waren. Bei vier- und mehrmaligem, vorangegangenem negativen Ausfall fanden sich noch 11 = 2·1 Prozent positive Proben.

14. Von der Gesamtzahl der überhaupt als Kokkenträger ermittelten Personen aus der Umgebung Genickstarrekranker wurden nach dreimaligem negativen Ergebnis wenigstens noch ein Viertel und nach viermaligem negativen Ergebnis wenigstens noch 17 Prozent wiederum als mit Meningokokken behaftet festgestellt.

15. Eine viermalige aufeinanderfolgende negative Untersuchung ist also nicht ausreichend als Beweis völliger Meningokokkenfreiheit.

16. Die Dauer der Absonderung wird unter Umständen durch besondere Verhältnisse eingeschränkt werden müssen. Wir halten aber eine wenigstens viermalige, mit dreitägigem Zwischenraum auszuführende Untersuchung von Rachenabstrichen mit negativem Ergebnis für erforderlich, ehe die Freilassung des Kokkenträgers zu gestatten ist.



[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

Über die Desinfektionskraft komplexer organischer Quecksilberverbindungen.

III. Mitteilung.

Merkurierte Phenole.

Von

Dr. **Walther Schrauth** und Dr. **Walter Schoeller.**

Vor längerer Zeit haben wir in dieser Zeitschrift über Untersuchungen berichtet, die sich mit der Desinfektionskraft komplexer organischer Quecksilberverbindungen beschäftigen.[1] Im Gegensatz zu den besonders durch die Arbeiten von Krönig und Paul[2] verbreiteten Anschauungen, denen zufolge die Lösungen solcher Metallverbindungen, in denen das Metall Bestandteil eines komplexen Ions und demnach die Konzentration der freien Metallionen verschwindend klein ist, eine nur außerordentlich geringe Desinfektionskraft besitzen sollten, haben wir gezeigt, daß die Alkalisalze der aromatischen Quecksilbercarbonsäuren vielfach außerordentlich hohe und untereinander stark differenzierte Desinfektionswerte aufweisen, und daß bestimmte Individua dieser Klasse selbst dem Sublimat an Wirkung nicht unerheblich überlegen sind.

Die Gesetzmäßigkeiten, welche für das Zustandekommen dieser Wirkungen maßgebend sind, konnten wir dahin zusammenfassen, daß der obwaltende Unterschied in der Desinfektionskraft der einzelnen Präparate veranlaßt wird einerseits durch die verschiedene Affinität (chemische

---

[1] *Diese Zeitschrift*. 1910. Bd. LXVI. S. 497ff. — 1911. Bd. LXX. S. 24ff.

[2] Krönig und Paul. Die chemischen Grundlagen von der Giftwirkung und Desinfektion. *Ebenda*. 1897. Bd. XXV. S. 1 und *Zeitschrift für physikalische Chemie*. Bd. XXI. S. 414.



Verwandtschaft), mit der die einzelnen Reste an der zweiten, nicht organisch besetzten Valenz des Quecksilbers haften, andererseits durch den Einfluß der Nebengruppierung im organischen Kern, d. h. durch die Anwesenheit bestimmter Atomgruppen, welche ihrem Charakter entsprechend eine Erhöhung oder Verminderung in der Desinfektionskraft der substituierten Grundsubstanz (oxyquecksilberbenzoesaures Natrium $HOHg \cdot C_6H_4 \cdot COONa$) bedingen. In Sonderheit wurde durch die Einführung von Halogen, Methyl- und Methoxygruppen in den Benzolkern eine Steigerung, durch den Eintritt saurer salzbildender Phenol-, Sulfo- oder Carboxylgruppen eine Abschwächung der Desinfektionskraft bewirkt.

Auf Grund dieser Ergebnisse durften wir nun erwarten, daß die Wirksamkeit der geprüften Verbindungen mit dem Ersatz der relativ stark sauren Carboxylgruppe durch die ungleich schwächer saure Phenolgruppe, d. h. also in den merkurierten Phenolen eine weitere Erhöhung erfahren würde, eine Vermutung, die wir, wie aus den folgenden Tabellen hervorgeht, voll bestätigt fanden.

Unsere Versuche haben wir allerdings, von den zwei Formen des merkurierten Phenols selbst abgesehen, auf solche Phenole beschränkt, welche neben einem bzw. zwei Oxyquecksilberresten als Substituenten lediglich Halogen, Alkyl- oder Methoxygruppen enthielten, da die Desinfektionskraft der durch den Eintritt saurer salzbildender Gruppen in den Benzolkern entstehenden Verbindungen aus den früheren Untersuchungen bereits bekannt ist (vgl. II. Mitteilung, Tabelle III und V, oxyquecksilbersalicylsaures, oxyquecksilber-o-kresotinsaures und oxyquecksilbersulfosalicylsaures Natrium). Auch kam es uns vornehmlich darauf an, durch geeignete Kombination der die Desinfektionskraft dieser komplexen Verbindungen steigernden Kernsubstituenten Präparate mit möglichst hohem Wirkungswerte herzustellen. In allen Fällen konnten wir unsere frühere Beobachtung bestätigen, derzufolge die Stellung der Substituenten im Benzolkern für die erzielbare Wirkung nicht ohne Bedeutung ist, und wir können diese Beobachtung durch die vorliegende Untersuchung dahin erweitern, daß auch die Stellung des Oxyquecksilberrestes zur Phenolgruppe einen erheblichen Einfluß auf das Wirkungsresultat ausübt. Denn einerseits konnten wir z. B. nicht unerhebliche Unterschiede in der Desinfektionskraft der merkurierten drei isomeren Kresole feststellen, von denen analog den an den unsubstituierten Kresolen gemachten Beobachtungen das m-Derivat die größte Wirkung besitzt, andererseits konnten wir zeigen, daß das o-Oxyquecksilberphenolnatrium dem p-oxyquecksilberphenolnatrium an Desinfektionskraft nicht unerheblich überlegen ist. Wie bei unseren früheren Untersuchungen, so konnten wir auch hier schließlich



am Beispiel des Dioxyquecksilberphenolnatriums (Providol) zeigen, daß der Eintritt einer zweiten Oxyquecksilbergruppe in den Benzolkern die Desinfektionskraft nicht unerheblich steigert.

Die von uns geprüften Verbindungen erhielten wir sämtlich durch Behandlung der organischen Grundkörper mit der berechneten Menge Quecksilberacetat im alkoholischen Lösungsmittel. Die meist schon nach 24stündigem Stehen ausgeschiedenen Produkte wurden aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert, in der berechneten Menge N-Natronlauge gelöst und mit Wasser auf den beabsichtigten Quecksilbergehalt eingestellt.

Als Testobjekt haben wir wieder, wie in unseren früheren Arbeiten, den Staphylococcus pyogenes aureus benutzt, auch die Prüfungsmethode (Glasperlenmethode) haben wir unverändert beibehalten.

Lediglich das Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium und das Dioxyquecksilberphenolnatrium, die sich unter den geprüften Präparaten als besonders wirksam erwiesen, haben wir ihrer voraussichtlichen praktischen Bedeutung halber auch an anderen Bakterienarten, daneben aber auch auf ihre fungicide und parasiticide Wirkung geprüft. Unsere schon längere Zeit vorliegenden Versuchsergebnisse haben in der Zwischenzeit, besonders auch in letztgenannter Richtung, durch die Prüfung der auf Grund dieser Arbeiten für verschiedene technische Zwecke hergestellten Handelspräparate (Pflanzenschutz- und Holzkonservierungsmittel) weitgehende Bestätigung gefunden.[1]

Prüfungsergebnisse.

Zum Verständnis der nachstehenden Tabellen sei erwähnt, daß die jeweilig verglichenen Lösungen wie bei unseren früheren Untersuchungen wiederum gleiche Normalität (N/80 und N/160 besaßen. +++ bedeutet sehr starkes Wachstum (über 100 col.), ++ starkes Wachstum (30 bis 100 col.), + Wachstum (10 bis 30 col.), — kein Wachstum (eventuell bei Zahlenangabe 1 bis 10 col.).

Wie aus den nachstehenden Tabellen hervorgeht, besitzen die Natriumsalze der Oxyquecksilberphenole den Natriumsalzen der entsprechenden Oxyquecksilbercarbonsäuren gegenüber in der Tat eine nicht unbedeutend höhere Wirksamkeit (vgl. Tab. I Nr. 1 und 4, Nr. 2 und 7, Nr. 3 und 14). Im übrigen finden jedoch die Gesetzmäßigkeiten, welche sich bei den Oxy-

[1] vgl. Remy und Vasters, Beobachtungen über Chlorphenol-Quecksilber (Uspulun) als Pflanzenschutzmittel. *Illustrierte Landwirtschaftliche Zeitung.* XXXIV. Nr. 91—92. 1914. u. a.



Tabelle I.

Normalität $^1/_{80}$. 100 ccm enthalten 0·25 g Hg.

		1′	3′	5′	7′	10′	15′	25′
1. Oxyquecksilberbenzoesaures Natrium	C_6H_4 (COONa, HgOH)			+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+
2. Oxyquecksilber-o-toluylsaures Natrium	C_6H_3 (CH_3, COONa, HgOH)	+ + +	+ +	+	—	—	—	—
3. Oxyquecksilber-o-chlorbenzoesaures Natrium	C_6H_3 (Cl, COONa, HgOH)	— (8)	—	—	—	—	—	—
4. o-Oxyquecksilberphenolnatrium	C_6H_4 (ONa, HgOH)	+ +	+	—	—	—	—	—
5. p-Oxyquecksilberphenolnatrium	HOHg C_6H_4 ONa	+ + +	+ +	+ +	+	—	—	—
6. Dioxyquecksilberphenolnatrium	HOHg C_6H_3 (ONa, HgOH)	+	—	—	—	—	—	—
7. Oxyquecksilber-o-Kresolnatrium	HOHg C_6H_3 (ONa, CH_3)	+ + +	+ +	—	—	—	—	—
8. Oxyquecksilber-p-Kresolnatrium	CH_3 C_6H_3 (ONa, HgOH)	+ + +	+ +	— (6)	—	—	—	—

Verbindung	Formel							
9. Oxyquecksilber-m-Kresolnatrium	$C_6H_3(ONa)(HgOH)(CH_3)$ oder $HOHg·C_6H_3(ONa)(CH_3)$	—	—	—	—	—	—	—
10. Oxyquecksilber-1-3-4-xylenolnatrium	$(CH_3)_2C_6H_2(ONa)(HgOH)$	—	—	—	—	—	—	—
11. Oxyquecksilber-1-4-5-xylenolnatrium	$HOHg·C_6H_2(CH_3)_2(ONa)$	—	—	—	—	—	—	—
12. Oxyquecksilberthymolnatrium	$HOHg·C_6H_2(C_3H_7)(CH_3)(ONa)$	—	—	—	—	—	—	—
13. Oxyquecksilberguajacolnatrium	$C_6H_3(OCH_3)(ONa)(HgOH)$ oder $HOHg·C_6H_3(OCH_3)(ONa)$	+ + +	+ +	+	—	—	—	—
14. Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium	$HOHg·C_6H_3(Cl)(ONa)$	—	—	—	—	—	—	—
15. Oxyquecksilber-o-nitrophenolnatrium	$HOHg·C_6H_3(NO_2)(ONa)$	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle II.

Normalität $^1/_{160}$. 100 ccm enthalten 0·125 g Hg.

		1′	3′	5′	7′	10′	15′	20′	25′
1. o-Oxyquecksilberphenolnatrium	ONa, HgOH	+ + +	+ + +	+ (10)	+	—	—	—	—
2. p-Oxyquecksilberphenolnatrium	ONa, HOHg	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+	—	—
3. Dioxyquecksilberphenolnatrium	ONa, HOHg, HgOH	+ + +	+ +	+	—	—	—	—	—
4. Oxyquecksilber-o-kresolnatrium	ONa, HOHg, CH_3	+ + +	+ +	+	—	—	—	—	—
5. Oxyquecksilber-p-kresolnatrium	ONa, CH_3, HgOH	+ + +	+ +	+ +	—	—	—	—	—
6. Oxyquecksilber-m-kresolnatrium	ONa, HOHg, CH_3 oder ONa, HgOH, CH_3	+ + +	+ +	—	—	—	—	—	—

7. Oxyquecksilber-1-3-4-xylenolnatrium	CH_3, CH_3, ONa, HgOH	+ +	—	—	—	—	—	—	—
8. Oxyquecksilber-1-4-5-xylenolnatrium	CH_3, ONa, HOHg, CH_3	+ +	+	—	—	—	—	—	—
9. Oxyquecksilberthymolnatrium	C_3H_7, ONa, HOHg, CH_3	+	—	—	—	—	—	—	—
10. Oxyquecksilberguajacolnatrium	OCH_3, ONa, HOHg oder OCH_3, ONa, HgOH	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	—	—	—
11. Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium	Cl, ONa, HOHg	—	—	—	—	—	—	—	—
12. Oxyquecksilber-o-nitrophenolnatrium	NO_2, ONa, HOHg	—	—	—	—	—	—	—	—

quecksilbercarbonsäuren mit der Substitution von Benzolkernwasserstoffatomen in Bezug auf das Wirkungsresultat ergaben (vgl. Mitteil. II, Tab. III und V), auch bei den hier geprüften Oxyquecksilberphenolen ihre volle Bestätigung. Die bereits eingangs erwähnten Unterschiede in der Wirksamkeit isomerer Verbindungen sind aus den Tabellen selbst ohne weiteres ersichtlich, doch läßt es sich an Hand der vorliegenden Ergebnisse nicht entscheiden, ob auch hier gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Stellung der einzelnen Substituenten im Benzolkern und der Desinfektionskraft der geprüften Verbindungen bestehen.

Versuche mit Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium und Dioxyquecksilberphenolnatrium.

Für die folgenden Versuche, die die Wirksamkeit des Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatriums und des Dioxyquecksilberphenolnatriums bei einer möglichst großen Anzahl verschiedenartiger Bakterien zeigen sollte, haben wir im Gegensatz zu den vorbeschriebenen Untersuchungen die von Bechhold[1] empfohlene Agarmethode benutzt, da in Sonderheit Streptokokken und Diphtheriebazillen durch das Antrocknen an Glasperlen und dergleichen so geschädigt werden, daß einwandfreie Versuchsergebnisse nach der Glasperlenmethode nicht erzielt werden können. Außerdem ist für die praktische Erprobung eines Desinfektionsmittels die Agarmethode anderen Methoden auch deshalb vorzuziehen, weil das Desinfektionsmittel einen starken Bakterienrasen völlig durchdringen, also höheren Anforderungen als sonst entsprechen muß.

Die Methode selbst wurde in folgender Weise ausgeführt: Röhrchen mit Schrägagar wurden mit den einzelnen Bakterienarten besät und nach 24 bzw. 48stündigem Wachstum im Brutschrank mit 5 ccm der zu prüfenden Lösungen übergossen. Nach Ablauf der beabsichtigten Einwirkungszeit wurde die Flüssigkeit entfernt, der Bakterienrasen zweimal mit 1‰iger Natronlauge und einmal mit sterilem Wasser ausgewaschen und schließlich auf frischen Agar übergeimpft. (Vgl. Tabelle III.)

Die Versuche zeigen, daß das Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium und das Dioxyquecksilberphenolnatrium den geprüften Bakterien gegenüber in fast gleichmäßiger Weise eine Wirksamkeit besitzen, die sie unter den bisher bekannten Desinfektionsmitteln mit an erster Stelle erscheinen lassen muß. Die Präparate gewinnen jedoch, wie die Alkalisalze der aromatischen Oxyquecksilbercarbonsäuren und -phenole überhaupt, an praktischer Be-

[1] *Diese Zeitschrift.* 1909. LXIV. S. 116.



Tabelle III.

Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium (Uspulun) $HOHg \cdot C_6H_3Cl \cdot ONa$.
Normalität $^1/_{160}$. 100 ccm enthalten 0·125 g Hg.

Testobjekt	1′	3′	5′	7′	10′	15′
Staphylokokken	—	—	—	—	—	—
Streptokokken	—	—	—	—	—	—
Colibakterien	—	—	—	—	—	—
Diphtheriebazillen	—	—	—	—	—	—
Typhusbazillen	—	—	—	—	—	—
Paratyphusbazillen N	++	+	—	—	—	—
Milzbrandsporen	++	++	+	+	—	—

Dioxyquecksilberphenolnatrium (Providol) $(HOHg)_2 \cdot C_6H_3 \cdot ONa$.
Normalität $^1/_{160}$. 100 ccm enthalten 0·250 g Hg.

Testobjekt	1′	3′	5′	7′	10′	15′
Staphylokokken	—	—	—	—	—	—
Streptokokken	—	—	—	—	—	—
Colibakterien	—	—	—	—	—	—
Diphtheriebazillen	—	—	—	—	—	—
Typhusbazillen	—	—	—	—	—	—
Paratyphusbazillen N	++	+	+	—	—	—
Milzbrandsporen	++	++	+	—	—	—

deutung durch den Umstand, daß diese Verbindungen im Gegensatz zu allen bisher bekannten chemischen Substanzen eine Abschwächung ihrer Desinfektionskraft auch bei Gegenwart von Seife nicht erfahren und außerdem in Seifen, die vorwiegend aus den Alkalisalzen gesättigter Fettsäuren bestehen, dauernd unzersetzt haltbar sind. Infolgedessen müssen die unter Zusatz der genannten Quecksilberverbindungen hergestellten Desinfektionsseifen, die auch von der Haut ohne jede Ätz- und Reizwirkung vertragen werden, einerseits zur Reinigung und Desinfektion der Hände vor der Vornahme von Operationen, vor und nach gynäkologischen Untersuchungen, zur Desinfektion ärztlicher Instrumente usw. als besonders geeignet erscheinen, andererseits bei parasitären und bakteriellen Haut- und Haarkrankheiten (Furunkulose, Acne vulgaris, Seborrhoe u. a.) als wohlbrauchbare Therapeutica gelten. Die auf Grund eingehender Spezialuntersuchungen[1] unsererseits in den Arzneischatz eingeführten Präparate dieser Art (Afridol-

[1] Schrauth und Schoeller, *Med. Klinik.* 1910. Nr. 36.



und Providolseife) haben, wie aus der bisher erschienenen Literatur[1] hervorgeht, diesen Erwartungen durchaus entsprochen, in allerletzter Zeit hat sich insonderheit die Providolseife in einer den gegebenen Verhältnissen besonders angepaßten Form auch für die Behandlung der Räude bei Pferden als äußerst wirksam erwiesen.

Für die Durchführung dieser Untersuchungen war uns eine Beihilfe aus den Mitteln der Jagor-Stiftung bewilligt worden. Dem Kuratorium der Jagor-Stiftung möchten wir daher auch an dieser Stelle unsern verbindlichsten Dank aussprechen. Des weiteren möchten wir uns erlauben, Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Flügge für das uns während der Ausführung dieser Untersuchungen stets bewiesene Wohlwollen ebenfalls unsern ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

[1] R. Müller, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1912. Nr. 12. — F. Schmidt, *Therapie der Gegenwart.* 1912. Heft 6. — Peters, *Münch. med. Wochenschrift.* 1913. Nr. 30. — Neumark, *Hygienische Rundschau.* 1912. Nr. 21. — Bernheim, *Berl. klin. Wochenschr.* 1914. Nr. 32. u. a.

Das Desinfektionsvermögen der Metalle und seine Ursachen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Kupfers.

Von

Dr. **Th. Messerschmidt**,
Assistent des Instituts für Hygiene und Bakteriologie an der Universität Straßburg i. E.

(Hierzu Taf. II—VII.)

I. Teil.

Vorliegende Untersuchungen wurden angeregt durch eine Beobachtung meines sehr verehrten Chefs, Herrn Geheimrat Uhlenhuth, der schon zu Beginn des Feldzuges 1914 zeigte, daß das französische Infanteriegeschoß in infizierten Bakteriennährböden das Wachstum von Keimen in einer Breite von durchschnittlich etwa $^1/_2$ cm rund um das Geschoß herum verhindert. Dem deutschen und belgischen Geschoß, die als Kontrolle zu diesem Versuch herangezogen wurden, kommen diese keimtötenden Eigenschaften in keiner Weise zu: Die Bakterien wachsen in nächster Nähe jener Geschosse ebenso üppig, wie weiter von ihnen entfernt, während in der gleichen Agarplatte neben dem Kupfergeschoß eine unbewachsene Zone bleibt. Die Versuchsanordnung, die zu dieser Beobachtung führte, war folgende: Gewöhnlicher leicht alkalischer Nähragar wurde verflüssigt, auf etwa 50° abgekühlt, mit einer Öse Typhusbazillen infiziert und in eine Petrischale gegossen. In den noch flüssigen Agar wurden sodann ein französisches Infanteriegeschoß, ein etwa 4 mm dicker Querschnitt eines solchen und weiter ein deutsches Infanterie-S-Geschoß (Gewehr 98), die sämtlich vorher durch Waschen in Alkohol und nachfolgendes Abbrennen sterilisiert waren, gelegt. Nach 24stündiger Bebrütung zeigte sich, daß um das französische Geschoß sowie um den Querschnitt eines solchen herum eine etwa 5 mm breite wachstumsfreie Zone blieb, während die übrige Platte auch in der Nähe des deutschen Geschosses gleichmäßig dicht und üppig bewachsen war. Diesen Versuch zeigt Fig. 1, Taf. II, bei dem die photographische Aufnahme am 5. Versuchstage gemacht wurde. Im durchfallenden Lichte erkennt man, wie der größte Teil der Petrischale undurch-



sichtig wurde, während um das französische Geschoß herum eine transparente, nicht bewachsene Zone blieb.

In der Umgebung des unteren Drittels des deutschen Geschosses sind der Agar und die auf ihm wachsenden Kolonien leicht bräunlich verfärbt. In der Nähe der französischen Geschosse zeigt der nicht bewachsene Agar nach 24 Stunden keinerlei Verfärbung. Erst nach etwa 3 Tagen färbt er sich leicht grünlich; am Geschoß selbst bilden sich bläulichgrüne Borken, die tief in den Agar hineinragen und ihn undurchsichtig machen. Die Braunfärbung des Nährbodens in der Gegend des unteren Drittels des deutschen Geschosses nimmt von Tag zu Tag zu, bis dort der Nähragar, wie in Fig. 1, Taf. II, zu sehen ist, völlig braun und undurchsichtig wird. Auf die Erklärung dieser Erscheinung wollen wir später eingehen. Hier interessiert zunächst die Frage nach der keimtötenden Eigenschaft des französischen Geschosses. Es besteht aus Kupfer, das deutsche dagegen ist ein Stahlmantelgeschoß mit Bleikern.

Es liegt auf der Hand, die keimtötenden Eigenschaften des französischen Kupfergeschosses mit der Wirkung, wie sie von Münzen und sonstigen kupferhaltigen Gebrauchsgegenständen her bekannt ist, in Zusammenhang zu bringen. Über die desinfizierende Wirkung von Kupfer und auch sonstigen Metallen liegen eine größere Reihe von Untersuchungen vor. Beim Studium der Literatur fällt aber, mehr als das in anderen Fragen der Fall ist, auf, daß die Befunde als solche bei den verschiedenen Autoren trotz gleicher oder doch ganz ähnlicher Untersuchungsmethoden außerordentlich verschieden sind, ohne daß hierfür bislang eine plausible Erklärung gegeben wäre.

Miller (1) zeigte als erster, daß zu Goldkronen verarbeitetes Gold in kariösen Zähnen ebenso wie in infizierten Nährböden stark desinfizierend auf seine Umgebung wirkt. Schill (16) prüfte verschiedene chemisch reine Metalle auf ihre keimtötenden Eigenschaften in infizierten Gelatine- und Agarnährböden und stellte solche besonders für Silber und Thallium fest. v. Behring (2) widmete dann dieser Frage ein eingehendes Studium und fand, daß Gold, Silber, Quecksilber, Kupfer, Nickel, Zink in Gelatinekulturen von Milzbrand, Diphtherie, Bac. pyocyaneus, Cholera und Typhus (Gold hatte auf letztere keinen Einfluß) wirkten, während Zinn, Eisen und Aluminium keinen Einfluß hatten. Unlösliche Metallsalze, wie z. B. das Kalomel, verhielten sich wie die Metalle selbst. Uffelmann (3) ließ Cholerastuhl oder Cholerabouillonkulturen an Kupfer- und Silbermünzen antrocknen und fand, daß die Vibrionen in etwa 25 Minuten abgetötet wurden, während an Platin dazu 5, an Papier 23 Stunden nötig waren. Bolton (4) legte Metallstücke in infizierte Agarplatten und fand, daß chemisch reines Gold und Nickel nur auf Milzbrand, nicht auf andere Bakterien wirkte. Auf Staphylokokken, Milzbrand, Cholera, Typhus, Coli, Prodigiosus, Pyocyaneus



wirkten keimtötend: Kupfer, Silber, Magnesium, Antimon, Zink, Kadmium, Quecksilber, Eisen; ohne Einfluß auf das Wachstum war Platin, Aluminium, Silizium, Niobium. Das Wismut hatte keimtötende Eigenschaften nur auf Staphylokokken. Nickelmünzen wirkten im Gegensatz zum reinen Metall stark keimtötend. — In der Literatur kehrt, soweit ich feststellen konnte, seit der Arbeit von Credé und Beyer regelmäßig die Angabe wieder, Bolton habe Antimon als unwirksam gefunden, während er gerade Antimon als eines der wirksamsten Metalle erwähnt. Diese Verschleppung unrichtiger Literaturangaben sei hiermit richtiggestellt. — Ficker (5) fand in Fortsetzung der v. Nägelischen Versuche über die oligodynamische Wirkung des Kupfers, daß metallisches Kupfer in Wasser in ganz außerordentlich starken Verdünnungen noch keimtötend wirkt. Ähnliches bestätigten Israel und Klingmann (17) für Bact. coli. Vincent (6) untersuchte Münzen auf ihren Gehalt an pathogenen Keimen und fand solche bei etwa 10 Prozent. Meist handelte es sich um Eitererreger, einmal um Tuberkelbazillen und um Tetanus. Christian (7) fand mit Leitungswasser keimtötende Eigenschaften von Kupfer, Messing, Zink, Eisen, in geringerem Maße beim Blei. Nickel war unwirksam. Credé und Beyer (8) wiesen keimtötende Eigenschaften des Silbers auf Staphylokokken, Streptokokken und Milzbrandbazilllen nach. Diese desinfizierenden Stoffe entstehen nach ihren Untersuchungen erst dann, wenn pathogene Keime vorhanden sind. Thiele und Wolf (9) verwenden von ihnen selbst chemisch rein dargestellte Metalle. In Plattenform wirkte auf Staphylococcus pyogenes aureus deutlich Silber und Quecksilber; ohne Wirkung waren Gold, Blei, Zinn, Eisen, Zink, Magnesium, Aluminium. Als Metallpulver angewandt, ergaben sich abweichende Befunde insofern, als auch Zink, Kupfer und Magnesium (Schuchardt) desinfizierten, während das Magnesium (Merck) unwirksam war. Schenk (10) stellte Versuche mit Gelatinekulturen von Bac. prodigiosus an: Blei, Zinn, Eisen und Gold (Zylindergold) hatten keinen Einfluß, während Silber eine 1·5 cm breite, Zink eine 2·5 cm breite wachstumsfreie Zone, deren Schmelzpunkt erheblich (bis 40° C) erhöht war, um sich herum bildeten. Hoffmann (11) empfahl auf Grund seiner Untersuchungen zur Behandlung infizierter Wunden aus Zinn, bzw. aus Kupfer bestehende Präparate als „Epithol Silber“ und „Epithol Gold“. Bohtz (12) prüfte die Angaben nach und erweiterte sie durch Prüfung verschiedener Metallpulver auf ihre Wirksamkeit in infizierten Wunden und infizierten Nähragarplatten. Milzbrandsporen keimten unter dem Einfluß von Kadmium-, Magnesium-, Kobalt-, Kupfer-, Silber-, Wismut-, Zinkpulver, Epithol Silber und Epithol Gold nicht aus. Auf Staphylokokken wirkten quantitativ geordnet: Zink, Kupfer, Silber, Kobalt, Nickel. Auch in Aszites fanden durch Metallpulver Entwicklungshemmungen statt, die Bohtz durch das Zustandekommen von Metallalbuminaten erklärt. Kraemer (13) infizierte filtriertes Wasser mit Bouillonkulturen von Typhus und Cholera und legte Kupferplatten hinein: Bei einer Größe derselben von 9 qcm Oberfläche pro Liter Wasser fand eine Abtötung der Keime statt. Hübners (14) Untersuchungen erstreckten sich in erster Linie auf den Gehalt von Bakterien — besonders Bact. coli — an Metallgeld Die Zahl schwankte zwischen 2530 Keimen bei den Dreimarkstücken und 5062·5 Keimen an Einpfennigstücken. Gefunden wurden

19*



Kokken (keine Diplo- und Streptokokken), Schimmelpilze, Bac. mesent., Proteus vulgaris. Wurden Fäzes auf Geldstücken verrieben, so ließ sich Bact. coli nach einigen Tagen nicht mehr nachweisen, und zwar an Gold- nach 4 Tagen, an Nickel- nach 3 bis 4 Tagen, an Silber- und Kupfergeld nach 3 Tagen, während von Glasplatten noch nach 14 Tagen Bact. coli gezüchtet werden konnte. Bitter (19) untersuchte die Haltbarkeit von Bakterien an metallischen und anderen Gebrauchsgegenständen, insofern also an meist chemisch nicht reinen Metallen. Am wirksamsten fand er das Kupfer, es folgten dann Messing, Silber, Gold, Platin, Blei, Gußeisen, Stahl, Aluminium. Wirksam waren auch Nickel, Zink, unwirksam Zinn. Bei den Versuchen bestand kein Unterschied, ob an den Metallen die Bakterien in wässeriger Aufschwemmung oder als Bouillonkulturen angetrocknet waren, ob die Metalle geputzt oder nicht geputzt waren. Natoneck und Reitmann (15) bestätigten im wesentlichen nur frühere Angaben, ohne viel Neues zu bringen. Sie prüften die desinfizierende Wirkung von Metallen und Münzen in infizierten Nährböden. Daß eine Keimtötung auch dann noch stattfindet, wenn die Münze aus dem infizierten Nährboden wieder entfernt wird, hatte v. Behring bereits gezeigt. Im Gegensatz zu letzterem fanden sie, daß Kupferoxyd in infizierten Nährböden nicht desinfizierend wirken soll.

Auf die verschiedenartigen Erklärungsversuche, die die Autoren für ihre Befunde gaben, wollen wir später eingehen, ebenso auf die Frage, wie die anscheinend so ganz und gar verschiedenen Befunde zu erklären sind.

Der anfangs beschriebene Versuch Uhlenhuths wurde mit einem ganzen Geschoß und einem Querschnitt ausgeführt. Die Wirkung des letzteren ist prinzipiell die gleiche, wie die des ganzen Geschosses. Aus ökonomischen Rücksichten haben wir die nun folgenden Versuche lediglich mit Querschnitten weitergeführt, soweit von französischen Geschossen die Rede ist.

Es sollte zunächst festgestellt werden, ob sich die verschiedenen Bakterienarten dem unserer Typhusbazillenstämme analog verhalten, d. h. vom Kupfer[1] am Wachstum in der Nähe des Geschosses verhindert wurden.

Die Versuchsanordnung war bei dieser Prüfung stets die gleiche: Zunächst diente zu allen Versuchen ein leicht alkalischer Nähragar der gleichen Kochung. Er war in Reagenzgläser von je etwa 18 ccm oder in Kölbchen zu etwa 100 ccm Inhalt abgefüllt und sterilisiert worden. Zum Versuch wurde die erforderliche Anzahl Röhrchen verflüssigt und auf 50° C abgekühlt. Jedes Gläschen wurde mit etwa $^1/_5$ Öse, die Kolben mit entsprechend mehr von der fraglichen Bakterienart infiziert und gründlich gemischt. Danach wurde der Inhalt in Petrischalen ausgegossen, und in

[1] Unter „Kupfer" wird im gesamten Teil I der Arbeit stets technisches, d. h. nicht chemisch reines Kupfer verstanden.



den noch flüssigen Nähragar ein Stück eines französischen Geschosses gelegt. Diese waren in 70 prozentigem Alkohol gewaschen, dann kurz flambiert und wieder abgekühlt worden.

Nach dem Erstarren kamen die Platten in den Brutschrank und wurden nach 24, 48 usw. Stunden besichtigt. Eine mehr oder weniger wachstumsfreie Zone auf der sonst gleichmäßig bewachsenen Platte sahen wir ohne Anwendung besonderer Maßnahmen bei folgenden Bakterienarten:

Heubazillen	Bac. dysenter. Kruse
Milzbrandbazillen	Vibrio Cholerae
Bac. paratyph. B	Bac. violaceus
Bact. typhi	Staphylococcus aureus
Bact. coli mucos.	Diplococc. pneumoniae
,, ,, immob.	Sarcina aurantiaca
,, ,, mobil.	Sarcina flava

und vier verschiedenen nicht identifizierten Wasserkeimen.

Ein Keimwachstum in der nächsten Nähe der Geschosse wurde fast regelmäßig beobachtet bei einem Wasserkeim, der in den meisten Wasserversorgungsanlagen vorkommt, Bact. mobile Haenle. (Nach etwa 15-stündiger Bebrütung auf Endoagar wächst er sehr typhusähnlich, später bildet er einen unverkennbaren zartgelben Farbstoff.) Bis an die Geschosse heran wuchs auch meist Bac. pyocyaneus. Nach 24 stündiger Bebrütung sieht man zwar in einem Umkreise von etwa $^1/_2$ bis 1 cm Breite um das Geschoß herum eine etwas hellere grüne Farbe des sonst gleichmäßig dunkelgrün gefärbten Nährbodens. An der Grenze der helleren Zone erscheint ein bläulichgrüner Schimmer. Nach weiteren 24 Stunden hellt sich dieser Ring weiter auf, während die übrige Platte mehr dunkelgrüne Farbe annimmt. In der Mitte dieser hellen Zone hat sich ein etwa 2 mm breiter, scharf abgegrenzter konzentrischer Ring von dunkelblaugrüner Farbe gebildet.

Im Laufe der nächsten Tage zerfällt dieser Ring, den wir nur bei Bac. pyocyaneus beobachteten, in fünf bis sechs schmalere konzentrische Kreise, die allmählich einen mehr rotgrünen dunklen Farbenton annehmen. Die anfänglich hellgrüne Umgebung des Kupfergeschosses wird ebenfalls violett.

Diese eigentümliche Ringbildung ist in der Fig. 2, Taf. II, gut zu erkennen. Auf die Erklärung, wie diese entsteht, werden wir später eingehen.

In Fig. 2, Taf. II, die in durchfallendem Lichte photographiert wurde, ist der dunkle Fleck Nr. 1 ein französisches Geschoß; um ihn herum ist



eine breite aufgehellte Zone und in dieser die beschriebene Ringbildung zu erkennen. Der Fleck 2 ist Kuprioxyd (CuO); gleiches Verhalten zeigt Kuprooxyd (Cu_2O). Beide Oxyde des Kupfers wirken also in gleicher Weise wie das Metall; Fleck 4 zeigt das Cuprum citricum an, hier ist die aufgehellte Zone ebenso deutlich, wie beim Kupfer und seinen Oxyden. Die Ringbildung ist nicht zu erkennen. Sie tritt bei den häufigen Wiederholungen des Versuchs nur selten und dann nur angedeutet auf. Weshalb wir neben dem Kupfermetall auch im Wasser unlösliche Kupferverbindungen prüften, werden wir später erörtern. Erwähnt sei nur noch, daß die Originalplatten die beschriebenen Veränderungen wesentlich deutlicher zeigen. Die Farbentöne rotviolett und grün waren photographisch nicht leicht zu reproduzieren.

Auf dem anfangs hellen, grünen Ringe selbst ist das Wachstum der Pyocyaneuskeime zwar weniger üppig, aber doch deutlich zu erkennen. Ebenso verhält es sich mit dem Bact. mobile Haenle, bei dem in der Nähe des Kupfers die Platte mehr transparent ist, als weiter vom Metall entfernt.

Es war nun von Interesse, festzustellen, ob nach 3tägiger Bebrütung die trotz der Nähe des Kupfers gewachsenen Keime noch lebensfähig waren.

Es wurde von dem dort gewachsenen Rasen eine Öse voll abgeschabt und in Bouillon verimpft. Trotz mehrtägiger Bebrütung fand kein Wachstum statt. Die anfangs gewachsenen Kolonien waren also abgestorben.

Bei öfteren Wiederholungen der Versuche mit den früher erwähnten Keimen, die regelmäßig am Wachstum verhindert wurden, fiel auf, daß die beschriebene keimtötende Wirkung des Kupfers keineswegs quantitativ so ganz gleichmäßig ist. Mehrfach sahen wir Typhusbazillen, Bact. coli und andere dicht bis auf 1 mm an das Kupfer heranwachsen, während meist der wachstumsfreie Hof 5 bis 7 mm breit ist. Es konnte allerdings regelmäßig nachgewiesen werden, daß die in der Nähe des Kupfers innerhalb dieser bis 7 mm breiten Zone gewachsenen Keime nach 2, 3 und 4 Tagen abgetötet waren.

Die Erklärung für diese scheinbaren Unregelmäßigkeiten, die aus den Angaben der Literatur zutage treten, ergab sich bald, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht.

Es war in je einer Serie der verflüssigte Agar mit $^1/_{10}$, $^1/_5$, $^1/_2$, 1, 2, 3 Ösen von derselben Bakterienart infiziert worden. Nach dem Ausgießen in Petrischalen, dem Einlegen von Kupfergeschossen und Bebrüten zeigte sich, daß in mit großen Bakterienmengen infizierten Nährböden das Wachstum bis dicht an die Geschosse heranreichte.

Wurde von Bac. pyocyaneus, der in den ersten Versuchen stets bis an die Geschosse heranwuchs, zur Infektion des Nähragars nur eine kleine



Nadelspitze voll genommen, so daß nach 24 Stunden nur isolierte Kolonien auskeimten, so wuchsen diese nur außerhalb der Kupferzone, niemals in einem Umkreise von 1 bis $1^1/_2$ cm um das Geschoß herum. Die isoliert stehenden Kolonien konfluierten nach mehreren Tagen, bedeckten sehr bald die gesamte Platte und ließen eine etwa 1 cm breite wachstumsfreie Zone um jedes Geschoß herum. Ganz analog verhielt sich das erwähnte Bact. mobile Haenle.

Man muß sich nach diesen Beobachtungen vorstellen, daß der Übergang wirksamer Stoffe vom Kupfer in den Nährboden eine gewisse Zeit braucht. Ist die Wachstumsschnelligkeit der Bakterien größer als die Lösungsgeschwindigkeit dieses keimtötend wirkenden Stoffes im Agargel, so findet ein Wachstum statt. Die später dann in den Nährboden übergehenden desinfizierenden Stoffe töten die gewachsenen Kolonien ab.

Aus den letzten Versuchen geht hervor, daß die einfache Angabe, wie sie meist in der Literatur wiederkehrt, ein Stück Kupfer oder ein sonstiges Metall habe einen wachstumsfreien Hof von 2, 3, 4 usw. mm um sich herum verursacht, nicht viel sagt, wenn nicht die auch nur ungefähre Menge der Bakterien dabei angegeben wird. Es gilt das vor allem für die vergleichenden Versuche mit verschiedenen Metallen. Für die Größe der wachstumsfreien Zone ist es bei Kupfergeschossen, die in verdünntem Alkohol gewaschen und dann flambiert wurden, gleichgültig, ob sie mit Schmirgelpapier blitzblank geputzt sind, oder ob die Oberfläche durch längeres Lagern an der Luft blind ist. In einer großen Reihe von Versuchen — mindestens 50 — konnten wir uns von dieser Tatsache überzeugen.

Anders verhält es sich aber mit Geschossen, die mit einer dünnen Schicht von säurefreiem Fett bedeckt sind. Überzieht man z. B. in der Wärme ein Geschoß mit verflüssigtem Stearin oder mit reinem Vaselin und legt es nach dem Erkalten in den Nährboden, so ist die Wachstumsbehinderung entweder ganz aufgehoben, oder doch nur an einzelnen kleinen Teilen des Geschosses eben sichtbar. Die desinfizierend wirkenden Stoffe können also eine säurefreie Fettzone nicht passieren, oder in ihr nicht gebildet werden. Lediglich zum Vergleich mit den früheren Angaben der Literatur lassen wir nun noch eine tabellarische Übersicht über die Größe der wachstumsfreien Zone, welche die von uns geprüften Bakterien in der Nähe von Kupfer ließen, folgen. Die Zahl in der senkrechten Reihe 2 und 3 drückt in Millimetern gemessen die Breite des wachstumsfreien Ringes aus. Von den zahlreichen quantitativ angesetzten Versuchen wählen wir nur zwei Serien heraus: In der ersten wurden in 18 ccm Nähragar $^1/_2$ Öse, in der zweiten eine Nadelspitze Bakterienrasen von Schrägagar-



kulturen verimpft. Die angegebene Zahl ist das Mittel aus etwa 10 verschiedenen Versuchen.

Protokoll.

18 ccm Nähragar wurden infiziert mit:

Bakterienart	$^1/_2$ Öse	Nadelspitze
Heubazillen	5—8	7—8
Wurzelbazillen	6—9	6—12
Milzbrandbazillen	3—5	4—5
B. enteritidis Gärtner	2—4	4—6
Typhusbazillen	3—6	5—8
B. paratyphus B.	3—6	5—8
Bact. coli mucos.	3—5	4—6
Bact. coli immob.	2—6	3—6
Bact. coli mob.	2—5	4—5
Staphylococcus aureus	2—3	2—4
Pneumokokken	6—9	8—14
Bac. violaceus	3—4	4—7
Bac. pyocyaneus	[1]	3—5
Bac. mobile Haenle	[1]	2—4
Sarcina flava	2—3	12—15
Sarcina aurantiaca	5—7	6—8
4 versch. Wasserkeimen	5—14	7—16

Praktisch kann man also sagen, daß alle Spaltpilze unter Anwendung geeigneter Versuchsbedingungen durch die Nähe von metallischem, technischen Kupfer im Nährboden am Auskeimen verhindert werden. Die Tatsache, daß eine Art mehr oder weniger als die andere behindert wird, könnte eventuell eine praktische Bedeutung gewinnen; für die vorliegenden Versuche hat die quantitative Beeinflussung keine wesentliche Bedeutung.

Anders als die Schizomyceten verhalten sich die Hyphomyceten. Wurde ein Nährboden, in den zwei Geschosse gelegt waren, nach 14 Stunden mit den uns zur Verfügung stehenden Schimmeln (Mukor-, Penizillium-, Aspergillusarten) beimpft, so wuchs das zierlich gefaserte Mycel wie Fig. 3, Taf. III, zeigt, ungestört neben dem Kupfer und auch über dasselbe hinweg, während ein Heubazillus, der ebenfalls oberflächlich auf den gleichen Nährboden geimpft war, sich in etwa $1^1/_2$ bis 2 cm Entfernung von dem Geschoß entwickelte. Die Fruchtkörperbildung der Schimmel leidet in keiner Weise; unmittelbar vom Kupfer abgeimpftes Mycel keimte auf einem anderen Nährboden unbehindert aus, morphologisch waren keine Veränderungen zu erkennen.

Daß die beschriebenen Befunde auf die Anwesenheit des Kupfers zurückzuführen sind, dürfte nach den analogen Ergebnissen mit Kupfer-

[1] Eben erkennbar bis 0·5.



münzen ohne Zweifel sein. Es ergibt sich die Frage, wie diese Wirkung zustande kommt.

Es ist die Ansicht ausgesprochen, die desinfizierende Kraft beruhe auf dem unveränderten metallischen Kupfer als solchem. Obgleich dieser Erklärungsversuch von vornherein wenig Wahrscheinlichkeit hat, haben wir verschiedene Versuche zu seiner Widerlegung angestellt:

In eine Petrischale wurden zwei sterile Geschoßquerschnitte gelegt und mit sterilem Nähragar übergossen. Nach 5 Stunden wurde der eine entfernt. (Die Photographie weist an dieser Stelle ein Loch auf, vgl. Fig. 4, Taf. III.) Nun wurde die ganze Platte gleichmäßig oberflächlich mit Wurzelbazillen mittels eines Drigalskispatels beimpft. Nach 24 Stunden zeigte sich, daß die Wachstumshemmung in der Umgebung des Geschosses nicht größer und nicht kleiner war als dort, wo sich an Stelle des Geschosses ein Loch im Nährboden befand. Die Wachstumshemmung beruhte also nicht auf der Anwesenheit des metallischen Kupfers. Gleichzeitig wurde bei dieser Platte ebenso, wie das schon früher erwähnt war, beobachtet, daß der Nährboden sich an beiden Stellen grünlich färbte. Eine Tatsache, die als solche schon die Vermutung nahelegt, daß Kupfer im Nährboden in Lösung geht.

Man muß annehmen, daß, wenn das ungelöste metallische Kupfer die Keimtötung bewirkt, eine Infektion der Geschosse nicht möglich wäre. Wir züchteten einen sehr üppig wachsenden Stamm von Bact. coli. Von der Kultur wurden etwa 10 Ösen in einigen Tropfen destillierten Wassers verrieben, so daß ein dicker Bakterienbrei entstand. Mit ihm wurden drei in Wasser und Alkohol gewaschene und flambierte Geschosse bestrichen. Geschoß Nr. 1 in Fig. 5, Taf. IV, wurde unmittelbar nach der Infektion in einen Exsikkator über Chlorkalzium gelegt und dieser luftleer gepumpt. Geschoß 2 und 3 wurden mit einem Tropfen Bouillon befeuchtet, in diesem wurde die Bakterienaufschwemmung verrieben. Nr. 2 blieb bei Zimmeratmosphäre, 3 in einer feuchten Kammer bis zum nächsten Tage stehen. Die Trocknung von Nr. 2 dauerte etwa 10 Minuten, die von Nr. 1 etwa 1 Minute. Am 2. Tage wurde in eine Petrischale steriler Nähragar gegossen und in den noch flüssigen Nährboden die drei Geschosse gelegt. Das Resultat war folgendes (vgl. Fig. 5, Taf. IV): Von Geschoß 1 keimte üppiges Coliwachstum aus; bei 2 und 3 fand kein Wachstum statt.

An in Alkohol gewaschenem technischen Kupfer lassen sich also ohne Anwesenheit von Bouillon Colikeime für längere Zeit antrocknen und das gleiche gilt für Typhusbazillen, Heubazillen und andere mehr. Selbst kurz dauernde Einwirkung von Bouillon bringt dagegen die Keime zur Abtötung (vgl. die Versuche v. Esmarchs). Zur Vervollständigung

dieses Versuches wurde am 2. Tage von dem üppigen Coliwachstum an Geschoß 1 abgeimpft und über die ganze Platte ausgestrichen. Bei 2 und 3 kam kein Wachstum zustande; erst am 5. und 6. Tage keimte aus der Nähe von Geschoß 1 abgeimpftes Bakterienmaterial auf frischen Nährböden nicht mehr aus. In diesem Versuche wurden sehr große Mengen von Bakterien in Wasser verrieben und auf die Geschosse gebracht. Bei Infektion derselben mit geringen Mengen bietet sich im Prinzip ein ganz gleiches Bild. Auch hier findet ein Wachstum in nächster Nähe des Geschosses statt. Allerdings ist es erheblich geringer und spärlicher. Werden durch Kondenswasser und durch Auskeimen die Bakterien auf andere Stellen des Nährbodens verschleppt, d. h. stehen sie außerhalb der Kupferwirkung, so wachsen sie zu üppigen Rasen aus, wie das in Fig. 6, Taf. IV, leicht zu erkennen ist. Die weißen Streifen auf der Photographie zeigen das Bakterienwachstum an.

Zahlreiche Versuche mit Gelatine ergaben mit allen Bakterien das gleiche Resultat wie im Nähragar. Das legte die Vermutung nahe, daß die wirksame desinfizierende Substanz durch das gemeinsame beider Nährböden, die Bouillon, gebildet wird. Die folgenden Versuche wurden daher neben Agar und Gelatine auch großenteils mit Bouillon ausgeführt.

Bringt man in ein Röhrchen mit 5 ccm Bouillon ein Stück steriles Kupfer und beimpft den Nährboden sofort mit Typhus oder auch anderen Bazillen, so findet ein ganz erheblich geringeres Wachstum wie in einem Kontrollröhrchen ohne Kupfer statt. Nach 2 Tagen schon ist die das Kupfer enthaltende Bouillon steril: Von ihr auf neue Nährböden übertragene Tröpfchen keimen nicht mehr aus. Dabei ist die Bouillon nur wenig grünlich.

Die Tatsache, daß der nicht bewachsene feste oder flüssige Nährboden anfangs nicht gefärbt ist, hat wahrscheinlich eine Reihe von Untersuchern zu der Annahme verleitet, daß im Agar eine ähnliche Ausstreuung von metallischem Kupfer stattfände, wie sie von Nägeli zur Erklärung seiner bekannten Versuche über die oligodynamische Wirkung des Kupfers in Quellwasser annimmt.

Tatsächlich findet ja im Quellwasser, wie sich durch Prüfung des elektrischen Leitungswiderstandes leicht zeigen läßt, eine Lösung von Kupfer und anderen Metallen statt, wenn auch in ganz minimalen Mengen. Wie eine vermehrte Lösung des Kupfers und speziell wie die Wirkung auf Zellen zu erklären ist, führt Spiro (26) eingehend aus. Es sei hier auf seine Darstellung verwiesen. Es spielen dabei die Bestandteile und Stoffwechselprodukte der Zellen eine wesentliche Rolle.

In unseren Nährbodenversuchen liegen die Verhältnisse insofern anders, als in ihm reichlich Stoffe vorhanden sind, die direkt und indirekt eine Lösung des Kupfers in Salzform ermöglichen.



Hiernach, sowie nach den weiter unten noch näher zu beschreibenden Versuchen halten wir eine Erklärung der Desinfektionswirkung im Nähragar nach der von Nägelischen Theorie für unwahrscheinlich. Ehe wir auf unsere eigenen Versuche zur Darstellung der desinfizierend wirkenden Substanzen eingehen, seien noch die übrigen in der Literatur vorhandenen Erklärungsversuche besprochen.

Miller, der als erster die desinfizierende Wirkung von Goldplättchen und goldenen Zahnkronen beobachtete, stellte sich vor, daß an der Oberfläche des Metalls sich Sauerstoff kondensiere, der im Nährboden frei wird und dann die Keime abtötet. In der Reduktionsflamme geglühte Metalle wirkten indessen nicht anders als lange dem Luftzutritt ausgesetzte. Es gilt das sowohl vom Golde wie auch vom Palladium, das ja gerade als besonders starker Gaskatalysator bekannt ist. Eine wesentlich desinfizierend wirkende Kraft kommt also dem auf dem Metall eventuell kondensierten Sauerstoff nicht zu.

v. Behring hält eine Wirkung von auf den Metallen kondensiertem Gas auch für unwahrscheinlich; er ist der Ansicht, daß die Metalle im Nährboden in Lösung gehen und führt die Lösung auf die von den Bakterien gebildeten Stoffwechselprodukte zurück. Er begründet diese Ansicht mit der Beobachtung, daß die verschiedenen Bakterienarten in völlig ungleicher Weise im Nährboden beeinflußt werden. Je mehr die Lösung des Metalls bewirkende Stoffwechselprodukte gebildet werden, d. h. je mehr Metall gelöst werden kann, um so breiter würde danach die wachstumsfreie Zone im Nährboden sein. An Stoffwechselprodukte der Bakterien denken auch Credé und Beyer; sie stellten fest, daß die Bakterien Milchsäure bilden, und nehmen an, daß diese Bakterienmilchsäure das desinfizierend wirkende milchsaure Silber bildet. Natoneck und Reitmann denken an elektrolytische Vorgänge, die ihren Ursprung in Strömen haben könnten, die in den Kupfermünzen als Metallegierungen entstehen. Daß die Metalle in diesen Legierungen in der elektrischen Spannungsreihe sich sehr nahe stehen, ist zur Widerlegung dieser Theorie weniger ausschlaggebend als die Tatsache, daß in Legierungen, in denen die Metalle in direktem Kontakt stehen, überhaupt keine fließenden Ströme bekannt sind. Daß im Nährboden in der Nähe des Kupfers indessen elektrische Ströme vorhanden sind, steht außer Zweifel. Thiele und Wolf haben sich in eingehenden Untersuchungen mit dieser Frage beschäftigt. Wir haben früher bereits beschrieben, daß am Kupfer selbst sich grüne Borken, also ein Salz des Kupfers, gebildet hatten. Nun finden sich bekanntlich bei jeder Salzbildung elektrische Ströme, die bei der Ionisierung entstehen, bzw. in Lösungen diese bewirken. Diese Ströme sind aber so schwach, daß eine Desinfektion von ihnen gar nicht zu erwarten ist. Ganz unvergleichlich viel stärkere Ströme sind auf die Keimtötung vollkommen unwirksam. Nachdem Natoneck und Reitmann ihre Versuche, die desinfizierende Wirkung des Kupfers durch elektrische Ströme als nicht beweisbar aufgeben, kommen sie zu der Ansicht, daß die Erklärungen, die nicht direkte Metallwirkung als Ursache der Bakterienschädigung annehmen, „unhaltbar" sind. Zum Teil begründen sie ihre An-



sicht mit einem Versuch, in dem Kupferoxyd nicht desinfizierend in Nährböden wirkte. Da die Versuchsanordnung von Natoneck und Reitmann nicht näher beschrieben ist, vermag ich keine Erklärung für ihre, den meinigen widersprechenden, Resultate zu geben.

In meinen zahlreichen, mehr als 150 Petrischalen umfassenden Vergleichsversuchen mit Kupfer und seinen Oxyden konnte ich ebenso wie von Behring keinen Unterschied in den Wirkungen von Metall und Oxyden feststellen.

Kurz zusammengefaßt, wurden also folgende Erklärungsversuche für die Desinfektionswirkung der Metalle gegeben:

1. Gase, besonders Sauerstoff, der auf dem Metall kondensiert ist,
2. reine Metallwirkung,
3. elektrische Ströme,
4. Metallsalze, die durch Vermittlung der Bakterien entstehen.

Es wurden in den infizierten Agar außer metallischem Kupfer verschiedene in Wasser unlösliche Kupferverbindungen gelegt:

Kupferoxyd CuO, Kupferoxydul Cu_2O und Cuprum citricum. Diese chemisch reinen Substanzen hatten keinerlei andere Wirkung wie das metallische Kupfer selbst. Die wachstumsfreie Zone um diese Verbindungen herum ist genau so breit wie beim Kupfer. Es zeigt dies Fig. 7, Taf. V, auf der die runden dunklen Punkte je ein Geschoß, der unregelmäßige Kupferoxyd sind. Der Nähragar wurde mit Typhusbazillen infiziert. Die Verfärbung des Agars ist qualitativ und quantitativ die gleiche. Ja sogar die eigentümliche Ringbildung, die früher beim Bac. pyocyaneus beschrieben ist (vgl. Fig. 2, Taf. II), findet sich hier in ganz gleicher Weise.

In den früheren Versuchen haben wir nur mit Geschossen gearbeitet; für die weiteren Untersuchungen erwies es sich als zweckmäßig, Kupferplatten von etwa 2 zu 3 cm Kantenlänge zu wählen. Als Testbakterien diente ein Wurzelbazillenstamm, der als dickes, faltiges Häutchen auf Bouillon wuchs.

Diese Häutchen von 3- bis 4tägigen Kulturen wurden von der Bouillon abgehoben, in reichlich physiologischer Kochsalzlösung gespült und dann in sterilem, destillierten Wasser unter ständiger Erneuerung gewaschen. Diese „reinen" Wurzelbazillen wurden sodann in wenigen Kubikzentimetern sterilen destillierten Wassers zu einer dicken Emulsion verrieben. Mit dieser wurden Fließpapierstreifen von $^1/_2$ qcm Größe infiziert, nachdem sie in physiologischer Kochsalzlösung und in Aqua destillata gründlich gespült und dann im Dampftopf sterilisiert waren.

Die so behandelten und infizierten Fließpapierstreifen wurden über



Chlorkalzium im Exsikkator rasch getrocknet. Mit ihnen wurden folgende Versuche angesetzt:

Zunächst wurde täglich ein Teststreifen auf Schrägagar verimpft und festgestellt, daß während der Versuchsdauer von etwa 8 Wochen ein üppiges Wurzelbazillenwachstum von ihnen ausging.

In genau gleicher Weise wurden Fließpapierstreifen mit in destilliertem Wasser verriebenen Typhusbazillen infiziert und getrocknet.

Dieses Testmaterial erwies sich indessen weniger resistent; nach 10 bis 15 Tagen waren die Typhusbazillen abgestorben.

Die zu diesen Versuchen gebrauchten Kupferplatten aus nicht chemisch reinem Metall wurden mit Schmirgelpapier blank geputzt, in Seifenwasser und Ammoniak gewaschen, dann in destilliertem Wasser gespült. Eine Serie von Platten blieb blank, die andere wurde durch mehrfaches Glühen in einer Gasflamme und Abkühlen bei Zimmertemperatur auf ihrer Oberfläche leicht oxydiert. Die Versuchsanordnung wurde so getroffen, daß in einem Parallelversuch zwischen je zwei gleichartige Kupferplatten in einer Serie obige Heubazillen, in der anderen das an Fließpapier befindliche Typhustestmaterial gelegt wurde, und zwar wurden die Streifen

I. 1. trocken zwischen zwei blanke und zwischen zwei oxydierte Platten,

2. trocken zwischen zwei Glasplatten gelegt.

II. 1. Die trocken zwischen zwei a) blanke, b) oxydierte Kupferplatten gelegten Teststreifen wurden mit Bouillon angefeuchtet.

2. Die Anfeuchtung erfolgte mit steriler physiologischer Kochsalzlösung.

III. Als Kontrolle wurden mit Kochsalzlösung und Bouillon angefeuchtete Teststreifen zwischen Glasplatten gelegt.

Serie I blieb in einer Petrischale bei Zimmeratmosphäre, Serie II und III in einer feuchten Kammer 24 Stunden stehen. Nach dieser Zeit wurden die Streifen zwischen den Platten entfernt, und jeder auf eine Petrischale in Nähragar verimpft. Die Schalen wurden sodann 24 Stunden bebrütet und weitere 3 Tage lang beobachtet. Das Resultat war folgendes: Das Typhus- und Heubazillentestmaterial, das mit Bouillon zwischen zwei Kupferplatten lag, war steril, von sämtlichen anderen Streifen ging üppiges Wachstum aus.

Protokoll.

I. Trockenes Testmaterial zwischen zwei trockenen Kupferplatten, bei Zimmeratmosphäre:

1. Kupferplatten blank,
2. Kupferplatten oxydiert.

II. Trockenes Testmaterial zwischen zwei trockene Platten gelegt, wird angefeuchtet und in feuchter Kammer gehalten:

Angefeuchtet mit

1. Bouillon:
   a) Kupferplatten blank,
   b) Kupferplatten oxydiert;
2. physiologischer Kochsalzlösung:
   a) Kupferplatten blank,
   b) Kupferplatten oxydiert.

III. Kontrollen:

1. Trocken zwischen zwei Glasplatten;
2. feucht mit
   a) Bouillon,
   b) physiologischer Kochsalzlösung

zwischen je zwei Glasplatten.

Nach 24stündigem Verweilen zeigten die Kupferplatten folgende Veränderungen:

I. 1. dort, wo der Streifen lag, ist das blanke Kupfer leicht bräunlich geworden;
2. keine Veränderung.

II. 1. Das a) blanke Kupfer zeigt ebenso wie das b) oxydierte Kupfer rund um den Papierstreifen herum bläulichgrüne Borken. Die Streifen selbst sind grünlich verfärbt.
2. Keine Veränderungen.

III. 1. und
2. a) und b) keine Veränderungen.

Sofortige Verimpfung auf Nähragar; Wachstum nach 3 Tagen:

	Typhus	Subtilis
I. 1.	Üppiges Wachstum,	Üppiges Wachstum,
2.	desgleichen.	desgleichen.
II. 1a)	Kein Wachstum,	Kein Wachstum,
b)	desgleichen.	desgleichen.
2a)	Wachstum,	Wachstum.
b)	desgleichen.	desgleichen.
III. 1.	Wachstum.	Wachstum.
2a)	desgleichen,	desgleichen,
b)	desgleichen.	desgleichen.

Im zuletzt beschriebenen Versuch, der bei mehrfacher Wiederholung stets das gleiche Resultat gab, wurden infizierte Fließpapierstreifen als Testmaterial verwandt (vgl. Fig. 8, Taf. V). Es wäre denkbar, daß durch dieses Fließpapier besondere Verhältnisse geschaffen wären, durch die die Eindeutigkeit des Versuches hätte beeinträchtigt werden können.

Wir nahmen, um mit reinem Bakterienmaterial zu arbeiten, deshalb wie früher gewachsene Subtilishäutchen von Bouillonkulturen, wuschen sie gründlich in physiologischer Kochsalzlösung und schließlich in sterilem, destilliertem Wasser. Danach wurden die Häutchen getrocknet, und diese zarten trockenen Borken, ebenso wie im ersten Versuche die Teststreifen zwischen Kupferplatten gelegt.

In analoger Weise wurden blanke und oxydierte Platten verwendet, und die Anfeuchtung mit Bouillon, physiologischer Kochsalzlösung, destilliertem Wasser vorgenommen. Das Resultat dieses Versuches, der in ganz gleicher Weise wie oben durchgeführt wurde, zeigt Fig. 9, Taf. VI.

Die Verimpfung der Subtilisborken erfolgte auf Schrägagarröhrchen. Im mittleren Röhrchen sind diejenigen Borken, die zwischen zwei Kupferplatten mit Bouillon angefeuchtet lagen. Sie sind nicht ausgekeimt, während die zwischen trockenem Kupfer gelegenen, sowie die mit Wasser und physiologischer Kochsalzlösung angefeuchteten Borken in den vier äußeren Röhrchen auskeimten.

Eine Bildung von grünblauen Niederschlägen fand sich nur zwischen den mit Bouillon angefeuchteten Platten.

Durch diese Versuche wurde zunächst erwiesen, daß 1. das metallische technische Kupfer als solches, trocken oder mit Wasser angefeuchtet, keine wesentliche keimtötende Wirkung hat, 2. daß die Keimtötung eine Folge der Wirkung der Bouillon auf das Kupfer ist.

Legt man eine durch gründliches Waschen in Ammoniak und destilliertem Wasser von den oberflächlichen Oxyden gereinigte Kupferplatte in ein schräg gestelltes Schälchen mit Bouillon und zwar derart, daß sich nur ein Teil der Platte in der Bouillon befindet, so bilden sich an der Grenzzone zwischen Luft und Bouillon grünliche Borken. Diese entstehen in gleicher Weise an einer mit Oxyden bedeckten, nicht gereinigten Kupferplatte ebenfalls an der Luft-Bouillongrenze. Die grünlichen Borken lösen sich größtenteils in der Bouillon auf und verleihen ihr eine leuchtend grüne Farbe.

Gleiche Kupferverbindungen — als solche sind die grünen Borken ja ohne weiteres aufzufassen — bilden sich auch an den Kupferstücken im Nähragar. Sie liegen krustenartig am Metall, reichen in den Nährboden hinein und machen diesen in einer Zone von etwa 2 mm Breite undurchsichtig. Diese Kupferverbindung ist in destilliertem Wasser unlöslich. Sie bildet mit Ammoniak die bekannte leichtlösliche blaue Kupferverbindung. Mit verdünnter Schwefelsäure bildet sich unter Gasentwicklung zartblaues Kupfersulfat. In kochendem Wasser verändert sich die Verbindung nicht.

Es ist bekannt, daß sich das Kupfer in feuchter Atmosphäre mit einer Schicht von grünem basischen Kupferkarbonat, dem sog. „Edelgrünspan", überzieht, der die chemische Formel hat: $CuCO_3 + Cu(OH)_2$. Wie oben erwähnt, löst sich die am Kupfer und im Nährboden in nächster



Nähe des Kupfers befindliche schöne leuchtend grüne Verbindung in Säuren unter Gasentwicklung. Das entstandene Gas ließ sich bei weiteren Versuchen als Kohlensäure identifizieren. Es dürfte sich also in den Versuchen, wo das metallische Kupfer aus dem Nährboden teilweise herausragte, tatsächlich das basische Kupferkarbonat gebildet haben. Dieses kann mit den im Nährboden vorhandenen organischen Säuren Salze, mit seinen sonstigen Bestandteilen weitere Verbindungen eingehen.

Es ist weiter daran zu denken, daß Ammoniak bei Gegenwart von Sauerstoff die Oxydation des Kupfers ermöglicht, und dadurch Kupfernitrit entsteht. Ersteres ist ja, wir sich durch Nesslers Reagens leicht zeigen läßt, in jedem Nährboden reichlich vorhanden; es würden dann also ähnliche Prozesse stattfinden, wie bei der Bildung des bekannten Schweizerschen Reagenz. Außer mit Ammonsalzen (dem Chlorid, Fluorid, Sulfat usw.) beobachtete Spiro eine Lösung des Kupfers bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd mit Asparagin, Glykokoll, Fettsäuren und Lipoiden.

Ob derartige Lösungen des Kupfers im Nährboden eine Rolle spielen, konnte aus äußeren Gründen nicht nachgewiesen werden. Immerhin kann man wohl annehmen, daß der Übergang des metallischen Kupfers in Ionenform auf verschiedene Weisen stattfindet.

Spezielle Untersuchungen über die Löslichkeit von Kupfersalzen im Nähragar wurden mit dem basischen Kupferkarbonat angestellt.

Bringt man ein Körnchen des am Kupfer entstandenen basischen Kupferkarbonats oder auch reines basisches Kupferkarbonat in einen infizierten Nähragar kurz bevor er erstarrt, so löst es sich bei Bebrütung restlos auf und bildet um die Delle, in der es lag, einen etwa 1 bis 2 cm breiten, nahezu farblosen, nicht bewachsenen Ring. Nach einigen Tagen wird diese Zone anfangs zart, später deutlicher grün. Es hat sich also anscheinend zunächst aus der Kupri- eine Kuproverbindung gebildet, die bekanntlich farblos ist. Durch Aufnahme von Sauerstoff entstand aus dieser Kupro- eine grün bis blau gefärbte Kupriverbindung.

Daß eine Verbreitung der Lösung von Salzen in dem im Gelzustand befindlichen Agar nahezu ebenso schnell stattfindet, wie in Flüssigkeiten, ist bekannt; vgl. die Untersuchungen von Voigtländer (20), Reformatzki (21). Mit löslichen Kupfer- und Metallsalzen läßt sich diese Tatsache leicht zeigen. Ein Körnchen Kupfersulfat löst sich in einem Agar-Agargel, zu dem keinerlei Zutaten gesetzt waren, in wenig Stunden restlos auf und färbt das Gel zart blau.

Zur Erklärung späterer Untersuchungen sei darauf hingewiesen, daß eine ganze Reihe von in Wasser unlöslichen Verbindungen, wie z. B. Silberchlorid und sogar Schwermetallsulfide in dem Gelatinegel in kolloidale Lösung gehen.



Andererseits bilden sich Niederschläge in gesetzmäßigen Abständen und weisen eigenartige Strukturen auf (vgl. Liesegang [24]). Hiernach müssen wir denken zur Erklärung der beschriebenen Ringe auf den Pyocyaneusplatten, vgl. Fig. 2 u. 3, Taf. II u. III. Bringt man in einen Nähragargel ein Körnchen Bleiazetat und 2 bis 3 cm davon entfernt ein Körnchen chromsaures Kalium, so lösen sich beide Salze im Agar auf. Da, wo die rotgelbe und die weiße Zone des $K_2Cr_2O_7$ bzw. $(C_2H_4O_2)_2Pb$ sich treffen, entsteht ein Niederschlag von gelbem Bleichromat. Dieser tritt nun aber nicht als einheitliche Trübung, wie in Wasser, auf, sondern es bilden sich parallel zueinander laufende, gelb trübe und klar durchsichtige ungefärbte Ringe, die ähnlich aussehen, wie die durch Fig. 2 u. 3, Taf. II u. III, wiedergegebenen. Die Ringbildung auf den Pyocyaneusplatten fassen wir als Beweis dafür auf, daß durch den Bac. pyocyaneus Stoffwechselprodukte gebildet werden — es dürfte sich um kaum etwas anderes handeln, als um Ammoniak, wie spätere Versuche zeigen —, die mit den entstandenen Kupferlösungen chemisch im kolloidalen Medium reagieren.

Auf die Tatsache, daß alle die beschriebenen Erscheinungen der Lösung des Kupfers bzw. die Veränderungen in den Nährböden nicht ohne weiteres mit den Erscheinungen in Wasser zu vergleichen sind, sondern daß hier kolloidchemische Verhältnisse vorliegen, sei ausdrücklich hingewiesen.

Wir haben oben gezeigt, daß sich am technischen Kupfer basisches Kupferkarbonat bildet, das sich im Nährboden leicht löst; in Wasser und in reinem Agar-Agargel ist es praktisch unlöslich. Es bildet sich sowohl aus dem metallischen Kupfer wie aus seinen Oxyden und geht, wie wir feststellen, durch einen in der Bouillon vorhandenen Stoff in Lösung. Es war weiter gezeigt, daß im Nähragar und in der Nährgelatine ein Bestandteil der Bouillon derjenige Teil der festen Nährböden ist, der mit dem Kupfer desinfizierend wirkende Substanzen bildet.

Das Bestreben mußte also dahin gehen, diese in der Bouillon entstandene, desinfizierend wirkende Kupferverbindung näher zu bestimmen.

In einen Kolben mit etwa 200 ccm Nährbouillon wurden etwa 5 g chemisch reines Kupferoxyd (Merk) gebracht. Nach 3 bis 4 Tagen ist die Bouillon leuchtend grün, sie steht über einem Bodensatz von schwarzem Kupferoxyd. Mit metallischem Kupfer läßt sich unter geeigneten Versuchsbedingungen eine ganz gleiche Veränderung der Bouillon erzeugen.

Die grüngefärbte Bouillon erweckte nach einigen Vorproben den Eindruck, daß sie in der Hauptsache komplexe Kupferverbindungen enthielt; trotzdem aber hatte sie stark keimtötende Eigenschaften. Es wurde das durch folgenden Versuch festgestellt:

Zu je 5 ccm 4prozentigem Agar-Agar ohne Zutaten wurde von der grüngefärbten Kupferbouillon zugesetzt: 0·05, 0·1, 0·25, 0·5, 0·75 ccm.



Die Röhrchen wurden sodann mit gewöhnlicher Nährbouillon auf 10 ccm aufgefüllt, mit je $^{1}/_{4}$ Öse Heubazillen infiziert und zur Platte ausgegossen. Bereits ein Zusatz von 0·25 ccm hatte das Bakterienwachstum vollständig zu verhüten vermocht. 0·1 ccm hatten das Wachstum geschädigt, während in der Platte mit 0·05 ccm und in der Kontrollplatte üppiges Wachstum stattfand.

Nach den Untersuchungen von Paul und Krönig (25) steht die quantitative Desinfektionskraft eines Salzes im direkten Verhältnis zu der Zahl der bei seiner Lösung entstehenden Jonen. Die Autoren stellten diese Tatsache für Quecksilber-, Silber-, Kupfer- und Goldsalze fest. Für sie alle gilt: Je größer die Dissoziation, um so intensiver die Desinfektion.

Um diese scheinbare Unstimmigkeit mit unseren Befunden zu erklären, gingen wir daran, zu prüfen, wie sich Kupfersalze gegen die Bestandteile der Bouillon: 1. Wittepepton und 2. Lösungen von Liebigs Fleischextrakt verhalten; es zeigte sich, daß wenig Kupfersulfatlösung mit Peptonlösungen eine zart bläulichviolette Verbindung eingeht, die auf Zusatz von Ammoniak zart rotviolett wird. Auf Zusatz größerer Kupfersulfatmengen zu Peptonlösungen bildet sich ein dick voluminöser Niederschlag. Mit Liebigs Fleischextraktlösung gibt Kupfersulfat eine grünliche Verbindung, die mit Ammoniak blaues Kupferoxydammoniak bildet. Es wurde daraufhin folgender Löslichkeits- und Desinfektionsversuch angesetzt: In vier Kolben zu je 100 ccm filtrierter, Lackmus neutraler Lösungen von 2 Prozent Agar-Agar in Quellwasser wurden eingefüllt:

1. 0·6 Prozent Kochsalz,
2. 1 „ Pepton,
3. 1 „ Liebigs Fleischextrakt,
4. 1 „ Pepton + 1 Prozent Liebigs Fleischextrakt.

Die Kolben mit diesen Zutaten wurden 1 Stunde im Dampftopf gekocht, dann auf 50° C abgekühlt und mit Heubazillen infiziert. In die ausgegossenen Petrischalen wurde, solange der Nährboden noch flüssig war, ein Stück Kupfer, ein Stück Kupferoxyd und ein Körnchen Kupfersulfat gelegt. Nach 24stündiger Bebrütung zeigte sich folgendes:

Platte 1 aus Kolben 1.

Keinerlei Wachstum. Kupfer, Kupferoxyd nicht verändert, Kupfersulfat mit zart bläulicher Farbe gelöst. Innerhalb der nächsten 4 Beobachtungstage keine Veränderung. Am 5. Tage wird Ammoniak auf die Platte gegossen, am Kupfer und Kupferoxyd entstehen keine Verände-



rungen; an der Stelle des gelösten Kupfersulfats entsteht eine blaue Scheibe von 2 bis $2^1/_2$ cm Durchmesser.

Platte 2 aus Kolben 2.

Platte dicht bewachsen, keinerlei Wachstumshemmung bei Kupfer und Kupferoxyd; um beides herum ist der Nährboden nicht erkennbar gefärbt. Vom Kupfersulfat aus hat sich eine 2 cm im Durchmesser haltende Scheibe, die farblos stark weiß getrübt ist, gebildet. Auf dieser ist das Wachstum sehr spärlich. Am 3. Tage haben sich am Kupfer und Kupferoxyd zahlreiche in den Nährboden reichende grüne Schollen gebildet. Auf diesen wachsen die Bazillen. Die grünlich weiße Trübung des Kupfersulfats ist in eine vollständig rein weiße Trübung übergegangen.

Von den grünen Teilpartien an Kupfer und Kupferoxyd werden mit einem Platinspatel Teile herausgestochen und je 10 ccm in Bouillon verimpft. Nach 24 Stunden ist üppiges Wachstum aufgetreten (vgl. Platte 3). Die grünen Schollen am Kupfer und Kupferoxyd sind in Ammoniak mit dunkelblauer Farbe löslich. Die Trübung beim Kupfersulfat hellt sich nach Zusatz von Ammoniak vollständig auf, der Agar nimmt violette Farbe an.

Platte 3 aus Kolben 3.

Nach 24 Stunden hat sich auf der Platte üppiges Bakterienwachstum gebildet, das neben Kupfer, Kupferoxyd und Kupfersulfat nahezu gleich große, 2 cm im Durchmesser haltende wachstumsfreie Zone läßt. Die Kupfersulfatzone hatte grünlich stark getrübte Färbung angenommen, beide anderen waren farblos, wohl hatten sich am Kupfer und Kupferoxyd grüne Borken gebildet, die in den Nährboden reichen.

Nach 3 Tagen sind die farblosen Zonen etwa zu Dreiviertel grünlich gefärbt, nach 8 Tagen reicht die Grünfärbuug in die bewachsenen Partien hinein; zugleich hat sich am Kupfer und Kupferoxyd eine 2 mm breite, saftig grüne undurchsichtige Zone gebildet. Von der zart grünen Randpartie wird bewachsener Agar mit einem Platinspatel ausgestochen und in Bouillon verimpft. Trotz 8tägiger Bebrütung fand keine Bakterienentwicklung statt (vgl. Platte 2).

Durch Ammoniak wurde in der Nähe von Kupfer und Kupferoxyd im Nährboden dunkelblaues Kupferoxydammoniak gebildet; die Randpartien der wachstumsfreien Zone wurden nicht deutlich verfärbt.

Platte 4 aus Kolben 4

bot nichts Besonderes; sie entsprach den früher beschriebenen Nähragarplatten.



Dieser Vierplattenversuch wurde mit Bac. typhi, Bact. coli und Bac. anthracis wiederholt und gab stets das gleiche Resultat. Im Nährागar entsteht also aus Kupfer und Pepton eine nicht desinfizierende Verbindung, die sich mit Ammoniak rötlich färbt. Aus Kupfer und Liebigs Fleischextrakt entsteht dagegen eine stark desinfizierende Verbindung, die im Nähragar besonders in der Nähe des Kupfers sich deutlich mit Ammoniak blau färbt.

Zur Kontrolle dieser Befunde wurde auf die schon früher angewandte Versuchsanordnnng mit den nicht chemisch reinen Kupferplatten zurückgegriffen. Die Versuchstechnik war der damals geübten völlig analog. Die gleichen mit Wurzelbazillen infizierten Fließpapierstreifen wurden zwischen zwei Kupferplatten gelegt und dann

I. trocken,
II. feucht und zwar mit
a) Bouillon,
b) Peptonwasser,
c) Liebigs Fleischextraktlösung,
d) Kochsalzlösung

betupft und während 20 Stunden bei Zimmeratmosphäre bzw. in der feuchten Kammer gehalten. Nach dieser Zeit wurden die Streifen auf Agarplatten verimpft und dreimal 24 Stunden lang bebrütet.

Steril blieben diejenigen Streifen, die mit Bouillon und Liebigs Fleischextrakt angefeuchtet waren, während alle anderen auskeimten (vgl. Fig. 8, Taf. V).

Lösungsprodukte des Kupfers von grünlicher Farbe und borkiger Beschaffenheit hatten sich gebildet bei Bouillon, Fleischextrakt und Peptonwasser; eine Desinfektion hatte die Pepton-Kupferverbindung indessen nicht zu erzielen vermocht. In analoger Weise wie mit Nährbouillon wurde nun schwarzes Kupferoxyd getrennt mit ihren Bestandteilen: Pepton- und Liebigs Fleischextraktlösungen zusammengebracht.

I. In einer 1prozentigen Lösung von Wittepepton bewirkt Kupferoxyd nach einigen Tagen eine schöne Blaufärbung; es bilden sich Verbindungen, die als Kupferpeptonat bzw. Albuminat aufzufassen sein dürften, und in alkalischer Lösung keine Cu-Ionen enthalten.

II. In einer 1prozentigen Lösung von Liebigs Fleischextrakt bewirkt Kupferoxyd nach einigen Tagen eine leuchtend blaue Färbung der Flüssigkeit. Bei der Alkoholfällung ließen sich zwei Kupferverbindungen nachweisen; die eine war komplexer Natur, die andere enthielt das Kupfer in ionisierter Form.

Als das Anion der letzteren möchten wir auf Grund vergleichender Untersuchungen über ihre Desinfektionskraft die im Fleischextrakt reichlich vorhandene Milchsäure ansprechen.



Zusammenfassend stellen wir uns die Lösung des Kupfers im Nährboden folgendermaßen vor: Am Metall bilden sich zunächst basisches Kupferkarbonat und gleichzeitig wahrscheinlich Kupfernitrit; aus diesem entstehen, eventuell auch unabhängig von ihnen, aus dem Wittepepton Kupferpeptonate und -albuminate; aus dem Liebigs Fleischextrakt werden neben einer oder mehreren komplexen eine ionisierte Kupferverbindung gebildet, das Kupferlaktat.

Dieses Salz ist die hauptsächlich desinfizierende Verbindung in unseren bislang beschriebenen Versuchen, wie folgende Untersuchuug zeigt: In etwa gleich stark gefärbte Lösungen des Kupferpeptonats und des Kupfersalzes aus Fleischextrakt in physiologischer Kochsalzlösung wurden an Fließpapierstreifen angetrocknete Heubazillensporen gelegt. Nach 3stündiger Einwirkung waren die Sporen aus letzterem abgetötet, während sie nach 10 Stunden im Kupferpeptonat noch nicht beeinflußt waren.

Bringt man dagegen das feste Kupferpeptonat in infizierten Agar oder auch in infizierte Bouillon, so findet eine Abtötung der Keime statt. Diese Erscheinung beruht darauf, daß in den Nährböden sekundär eine Spaltung des komplexen Ions stattfindet, und infolgedessen ein ionisiertes Kupfersalz entsteht, das nun desinfiziert.

Die Frage, wie die desinfizierende Wirkung von Kupfer in Nährböden zustande kommt, dürfte nach dem vorliegenden Material gelöst sein. Wie sind aber die Beobachtungen von Hübner, v. Esmarch, Vincent, Uffelmann, Bitter, v. Behring u. a. zu erklären, daß an Kupfer, Silber, Messing usw. angetrocknete Bakterien sehr bald zugrunde gehen, und daß die meisten von Hand zu Hand wandernden Münzen sehr keimarm sind, daß nach künstlicher Infektion mit Bakterienmaterial dieses sehr bald abstirbt?

Hübner verstrich flüssiges Fäzesmaterial auf den Münzen: in den Fäzes sind aber reichlich organische Säuren, unter ihnen vor allem die im Dickdarm sich bildende Milchsäure vorhanden; v. Esmarch infizierte aus Messing bestehende Türgriffe mit Tröpfchen von Bouillonkulturen, ebenso Uffelmann verschiedene Kupfermünzen. Christian brachte Bouillonkulturen von Typhus und Cholera in Wasser, in dem Kupferplatten lagen. Zur Erklärung ihrer Befunde sind also in den Versuchen dieser Autoren die wirksamen Bestandteile der Bouillon, wie wir feststellen konnten, zu beachten. Wenn daher v. Esmarch keine Erklärung dafür geben konnte, daß z. B. an Messing angetrocknete Diphtheriebouillonkulturen in wenigen Minuten abgetötet waren, während sie, von festen Kulturen abgeschabt, sich am gleichen Metall einen ganzen Tag lebendig hielten, so möchten wir diesen Befund mit dem oben beschriebenen Tatsachenmaterial erklären.

Wie steht es aber mit der Keimarmut der Münzen und der kupferhaltigen Gebrauchsgegenstände?



Diese wandern von Hand zu Hand; es werden nicht nur Bakterien auf sie aufgebracht, sondern auch Hautfett und Schweiß. Ersteres enthält Glyzeride der Fettsäuren, die durch Spaltung in freie Fettsäuren zerfallen; im letzteren ist Buttersäure vorhanden. Nach Analogie des von der Milchsäure gefundenen lag die Vermutung nahe, daß diese Säuren in ähnlicher Weise wie jene Salze mit dem Kupfer bilden.

Wir verrieben in destilliertem Wasser gewaschene, nahezu trockene Heubazillen auf zwei Einpfennigstücken; das eine war so, wie es aus der Geldbörse kam, das andere wurde in Wasser mit Seife gründlieh gewaschen, mit Wasser nachgespült und dann in der Wärme getrocknet. Auf letzterem waren die Bazillen noch nach 5 Stunden kulturell nachweisbar, auf ersterem waren sie bereits nach 30 Minuten abgetötet.

Die Wirkung des Schweißes wurde nun durch folgenden Versuch geprüft. Auf einem anstrengenden, zu diesem Zwecke unternommenen Ritt sammelte ich von mir in einem Gläschen Schweiß. Im Laboratorium legte ich auf vier Kupfer- und eine Glasplatte je einen trockenen Fließpapierstreifen, der mit in destilliertem Wasser gewaschenen Heubazillen getränkt war. Der erste Streifen blieb trocken, der zweite wurde mit Wasser, der dritte mit Nährbouillon, der vierte mit Schweiß, und zwar in jedem Falle mit zwei Tropfen befeuchtet. Auf den auf der Glasplatte liegenden Streifen kamen ebenfalls zwei Tropfen Schweiß. Die vier Kupferplatten mit den darauf liegenden Streifen wurden mit einer gleich großen Kupfer-, die Glasplatte mit Glas bedeckt.

Die fünf Präparate wurden in der feuchten Kammer 30 Stunden stehen gelassen; die Streifen wurden dann zwischen den Platten weggenommen und auf je ein Agarröhrchen verimpft.

Nach 3tägiger Bebrütung war kein Bakterienwachstum erfolgt bei den Streifen, die mit Bouillon und mit Schweiß zwischen Kupferplatten gelegen hatten. Die übrigen drei waren bereits nach 24stündiger Brutzeit üppig ausgekeimt. Dieser Versuch wurde mehrfach mit dem gleichen Resultat wiederholt. Zwischen den Kupferplatten hatten sich bei den mit Bouillon und mit Schweiß angefeuchteten Fließpapierstreifen grüne Borken gebildet, die das Papier grün färbten. Durch Wasser waren derartige gefärbte Salze nicht entstanden.

Eine nähere chemische Isolierung der im Schweiß wirksamen Substanz konnten wir zurzeit nicht durchführen; doch glauben wir mit ziemlicher Sicherheit annehmen zu können, daß es sich hierbei um niedere Fettsäuren und speziell um die Buttersäure handelt, die ja chemisch der Milchsäure sehr nahe steht und sich aus ihr durch Gärung leicht bildet.

Die Lösung der Buttersäure bzw. des buttersauren Kupfers erfolgt auf der Münze oder auf den kupfernen Gebrauchsgegenständen durch das in der Luft und im Schweiß selbst reichlich vorhandene Wasser. Daß im übrigen auch andere Fettsäuren als Lösungsmittel des Kupfers in Frage kommen, dürfte nicht unwahrscheinlich sein.

Durch vorstehende Tatsachen sollen die Feststellungen v. Nägelis, Fickers u. a. über die oligodynamische Wirkung des Kupfers nicht bestritten werden. Es dürfte aber gezeigt sein, daß eine chemische Lösung des Kupfers in den Nährböden, an Münzen und an Gebrauchsgegenständen zur Salzform viel häufiger stattfindet, als man bisher annahm.

II. Teil.

Zur Kontrolle der Wirksamkeit des Kupfers in den oben beschriebenen Versuchen verwendeten wir eine Reihe von verschiedenen anderen technischen Metallen. Diese Kontrollen hatten um so mehr Interesse, als ja von Gold-, Nickel- und Silbermünzen sowie sonstigen Metallen eine keimtötende Wirkung in infizierten Nährböden beschrieben ist.

Zum ersten Versuch wählten wir Blei, und zwar deshalb, weil die Geschosse der Gewehrmunition Modell 70/71 aus diesem Metall bestehen. Bei einer völlig der früheren analogen Versuchsanordnung zeigte sich bei Infektion des Nährbodens mit Heubazillen um das Bleigeschoß herum eine zwar nur schmale, aber doch deutlich erkennbare wachstumsfreie Zone. In dem durch Fig. 10, Taf. VI, wiedergegebenen Versuch war das Bleigeschoß flach gehämmert, so daß es die Form einer Platte von etwa 2 bis 3 cm Kantenlänge und 2 mm Dicke annahm. Diese Veränderung der Gestalt hatte auf die keimtötende Wirksamkeit keinerlei Einfluß. Die Bleiplatte wurde in den mit Heubazillen gleichmäßig infizierten Nähragar zum Vergleich mit einem französischen Kupfergeschoß gelegt. Auf der Photographie erkennt man im durchfallenden Lichte ohne weiteres einen etwa $1^1/_2$ cm breiten wachstumsfreien Hof um das französische Geschoß herum und eine etwa 2 bis 3 mm breite, nicht bewachsene Zone bei der Bleiplatte. Dieser Versuch ergab mit Heu- und Kartoffelbazillen oftmals wiederholt stets das gleiche Resultat. Bei einer Infektion des Agars mit Typhus- oder Colibazillen wurde dagegen die Wachstumsbehinderung wohl durch Kupfer, niemals durch Blei beobachtet.

Da wir bei den Versuchen mit Geschossen nur mit chemisch nicht reinen Metallen gearbeitet hatten, gingen wir nun daran, angeregt durch die Befunde mit dem Blei, zunächst alle uns hier im Felde leicht erreichbaren technischen Metalle auf ihre keimtötenden Eigenschaften im Nähragar zu prüfen.



Ein Agarkölbchen von 100 ccm Inhalt wurde verflüssigt, auf 50° C abgekühlt und mit zwei Ösen Heubazillen gleichmäßig infiziert.

Gleichzeitig wurden in zwei große, etwa 20 cm im Durchmesser fassende Petrischalen die verschiedenen gesammelten Metalle gelegt. Sie waren durch Waschen in Seifenwasser gereinigt, durch Spülen in Alkohol und nachfolgendes Abbrennen sterilisiert worden.

In Figg. 11 und 12, Taf. VII, sind die schwarzen Flächen Metallstücke, die auf ihnen befindlichen Zahlen bedeuten folgendes:

1. ein Zehnmarkstück,
2. ein Zehnpfennigstück,
3. eine Messingmünze „Militaire" aus dem französischen Militärbordell in Sissonne,
4. eine eiserne Schraube,
5. ein Tröpfchen Quecksilber,
6. einen 18karätigen goldenen Haken,
7. einen Platindraht,
8. eine Zinkplatte aus einem elektrischen Element,
9. ein zur Platte flach gehämmertes Infanteriegeschoß 70/71 aus Blei,
10. ein Zweipfennigstück,
11. eine Silberplatte,
12. ein Stück Aluminium,
13. ein Stück Lötzinn.

Die Heubazillenkeime wurden im Wachstum in diesem Versuche nicht behindert durch folgende technische Metalle: Zinn, Aluminium, Quecksilber, Platin und Eisen. Keimtötende Stoffe hatten gebildet, ihrer Intensität nach geordnet, die technischen Metalle: Zink, Gold, Silber, Blei, Kupfer und Messing.

Diese Befunde stimmen mit den Angaben einiger Untersucher überein, anderen widersprechen sie. Am auffälligsten ist, daß Quecksilber unwirksam war; von diesem Metall hatte ja v. Behring eine ganz bedeutende keimtötende Kraft gesehen. Auffällig ist auch, daß Zink stark desinfizierte, während Bitter von ihm keine Desinfektionskraft feststellen konnte. Ebenso ergaben sich Widersprüche mit sonstigen Untersuchungen, als die Prüfung jener technischen Metalle auf andere Bakterienarten ausgedehnt wurde. Auf diese Versuche, in denen ja z. B. Lötzinn in Wirklichkeit nicht nur „Zinn", Nickelgeld nicht nur „Nickel" ist, näher einzugehen, hieße die Widersprüche in der Literatur vermehren. Es kommt uns ja auch nicht darauf an, in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von metallenen Gebrauchsgegenständen auf Bakterien, bzw. deren Haltbar-

keit auf solchen zu untersuchen, Versuche, denen Bitter eine umfassende und erschöpfende Darstellung widmete.

Während Bitter u. a. klar zum Ausdruck bringen, daß sie mit nicht chemisch reinen Metallen ihre Untersuchungen anstellten, Thiele und Wolf u. a., daß sie nur chemisch sicher reine Metalle prüften, lassen eine Reihe von Untersuchern die Erörterungen dieser für die Beurteilung der Befunde grundlegenden Tatsache ganz außer acht. Sie sprechen z. B. von Silbermünzen als von Silber, von Goldgeld als von Gold usw. Durch solche fehlerhafte Angaben und nicht exakte Literaturzitate ist ein großer Teil der Widersprüche wohl zu erklären. In den Goldmünzen z. B. ist ja nicht nur Gold, es sind auch andere Metalle, wie Kupfer, darin, denen sehr wohl eine direkte oder indirekte Wirkung zukommen kann. Das gleiche gilt von allen Gebrauchsgegenständen aus Metall.

Wenn wir in Abschnitt 1 meist nur schlechthin von Kupfer sprachen, so geschah das unter dem ausdrücklichen Vorbehalt, daß es sich um Kupfergeschosse oder um technisches, d. h. nicht chemisch reines Kupfer handelte.

Will man von der Wirkung eines Metalls sprechen, so müssen Verunreinigungen mit anderen Metallen unbedingt ausgeschlossen werden. In den folgenden Versuchen haben wir daher zunächst die Desinfektionswirkung chemisch reiner Metalle (von chemischer Fabrik Merck bezogen) auf infizierte Nährböden geprüft. Weiter wurden vergleichende Versuche zwischen der Wirkung von technischen Metallen, bzw. Gebrauchsgegenständen aus solchen, mit chemisch reinen Metallen angestellt.

Die Versuchsanordnung war ähnlich wie früher folgendermaßen getroffen: Metallstücke, die als Streifen und Platten Anwendung fanden, wurden mit Schlemmkreide und Alkohol sauber blank geputzt, dann mit den ihre Oxyde lösenden Chemikalien (Silber, Kupfer z. B. mit Ammoniak usw.) gewaschen und in viel destilliertem Wasser nachgespült. Eine halbe Stunde vor dem Einlegen wurden die Metalle in 80prozentigen Alkohol gebracht; unmittelbar vor dem Einlegen in die Petrischalen wurden die einzelnen Stücke mit einer Pinzette gefaßt und der an ihnen noch haftende Alkohol in der Wärme verdunstet. Das Metallstück wurde sodann vor dem Einlegen in die Petrischalen kurz durch die Flamme geführt.

Der verflüssigte und auf 50° C abgekühlte Nähragar wurde in der früher beschriebenen Weise gleichmäßig infiziert. Um Fernwirkungen von Metallen, eventuell auch entstehende elektrische Ströme, auszuschließen, wurde in eine Petrischale bei der nun folgenden Prüfung chemisch reiner Metalle zunächst nur ein Metallstück gelegt. Die Nachschau erfolgte nach 1, 2, 3 usw. Tagen Bebrütungszeit der Platten bei 37° C.



In den Protokollen bedeutet das Zeichen:

0: keinerlei Hemmung,

+: eine Hemmungszone von weniger als 1 mm.

Die Zahlen geben die wachstumsfreie Zone, in Millimetern gemessen, an.

Die Resultate sind das Mittel von sieben Versuchsreihen.

Wir lassen zunächst die Protokolle folgen und gehen nach diesen auf eine Besprechung derselben näher ein.

Protokoll II, 1.

Infektion von 300 ccm Nähragar mit 3 Ösen Heubazillen von Schrägagar.

Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Gold . . .	0	Farbe des Nähragars unverändert.
Silber . . .	+	Desgleichen.
Quecksilber	0	,,
Zinn . . .	0	,,
Nickel . . .	0	,,
Eisen . . .	0	Agar rostbraun 4—5.
Mangan . . .	0	Agar unverändert.
Antimon . .	17	Desgleichen.
Arsen . . .	19	,,
Kadmium .	4	,,
Zink	7	Agar undurchsichtig weiß.
Aluminium	0	Agar unverändert.
Wismut . .	3	Desgleichen.
Palladium .	0	,,
Platin . . .	0	,,
Kupfer. . .	1	5. Tag eben grünlich.
Blei	3	3. Tag Rand der freien Zone bräunlich.
Magnesium	2	Am Metall Luftblasen, die es lockern.

Protokoll II, 2.

Infektion von 300 ccm Nähragar mit 3 Ösen von Bac. paratyphus B.

Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Gold. . . .	0	Veränderungen des Nährbodens wie Prot. II, 1
Silber . . .	0	Desgleichen.
Quecksilber .	0	,,
Zinn	0	,,
Nickel . . .	0	,,
Eisen . . .	0	,,
Mangan . .	0	,,
Antimon . .	28	,,
Arsen . . .	36	,,
Kadmium .	1	,,
Zink	4	,,



Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Aluminium	0	Veränderungen des Nährbodens wie Prot. II, 1
Wismut . .	0	Desgleichen.
Palladium .	0	,,
Platin . . .	0	,,
Kupfer. . .	3	,,
Blei	+	,,
Magnesium	2	,,

Protokoll II, 3.

Infektion von 300 ccm Nähragar mit 3 Ösen Typhusbazillen von Schrägagar.

Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Gold. . . .	0	Veränderungen des Nährbodens wie bei II, 1.
Silber . . .	0	Desgleichen.
Quecksilber	0	,,
Zinn	0	,,
Nickel . . .	0	,,
Eisen . . .	0	,,
Mangan . .	0	,,
Antimon . .	9	,,
Arsen . . .	11	,,
Kadmium .	0	,,
Zink	3	,,
Aluminium	0	,,
Wismut . .	0	,,
Palladium .	0	,,
Platin . . .	0	,,
Kupfer. . .	+	,,
Blei	0	,,
Magnesium	3	,,

Protokoll II, 4.

Infektion von 300 ccm Nähragar mit 3 Ösen von Bacterium coli mucos.

Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Gold. . . .	0	Veränderungen des Nährbodens wie bei II, 1.
Silber . . .	0	Desgleichen.
Quecksilber .	0	,,
Zinn	0	,,
Nickel . . .	2	,,
Eisen . . .	0	,,
Mangan . .	0	,,
Antimon . .	11	,,
Arsen . . .	15	,,



Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Kadmium .	0	Veränderungen des Nährbodens wie Prot. II, 1
Zink	5	Desgleichen.
Aluminium	0	,,
Wismut . .	0	,,
Palladium .	0	,,
Platin . . .	0	,,
Kupfer . . .	2	,,
Blei	0	,,
Magnesium	3	,,

Protokoll II, 5.

Infektion von 300 ccm Nähragar mit 3 Ösen Schrägagarkulturen von Bacillus pyocyaneus.

Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Gold	0	Agar unverändert.
Silber . . .	0	Desgleichen.
Quecksilber	0	,,
Zinn	0	,,
Nickel . . .	0	,,
Eisen . . .	0	Agar bräunlichgrün.
Mangan . .	0	Agar unverändert.
Antimon . .	8	Wachstumsfreie Zone zart grün.
Arsen . . .	7	Desgleichen.
Kadmium .	0	Agar unverändert.
Zink	3	Agar grünlichweiß, trübe.
Aluminium	0	Agar unverändert.
Wismut . .	0	Desgleichen.
Palladium .	0	,,
Platin . . .	0	,,
Kupfer . . .	0	Agar rotviolett aufgehellt, Wachst. wen. üpp.
Blei	2	Agar bräunlich.
Magnesium	1	Agar unverändert.

Unter „Agar unverändert“ ist zu verstehen, daß der Nährboden in der Nähe des Metalls ebenso aussieht wie weiter davon entfernt.

Protokoll II, 6.

Infektion von 300 ccm Nähragar mit 3 Ösen Schrägagarkultur von Sarcina flava.

Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Gold	0	Veränderungen des Nährbodens wie bei II, 1.
Silber . . .	0	Desgleichen.
Quecksilber	0	,,
Zinn	0	,,



Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Nickel . . .	8	Veränderungen des Nährbodens wie bei II, 1
Eisen . . .	0	Desgleichen.
Mangan . .	0	,,
Antimon . .	2	,,
Arsen . . .	2	,,
Kadmium .	0	,,
Zink	10	,,
Aluminium	0	,,
Wismut . .	0	,,
Palladium .	0	,,
Platin . . .	0	,,
Kupfer . . .	0	,,
Blei	0	,,
Magnesium	3	,,

Protokoll II, 7.

Infektion von 300 ccm Nähragar mit 3 Ösen Schrägkultur eines peptonisierenden Wasserkeims.

Metall	Beobachtung am 3. Tage	Bemerkungen
Gold	0	Veränderungen des Nährbodens wie bei II, 1.
Silber . . .	1	Desgleichen.
Quecksilber	0	,,
Zinn	0	,,
Nickel . . .	2	,,
Eisen . . .	0	,,
Mangan . .	1	,,
Antimon . .	11	,,
Arsen . . .	22	,,
Kadmium .	2	,,
Zink	3	,,
Aluminium	0	,,
Wismut . .	0	,,
Palladium .	0	,,
Platin . . .	0	,,
Kupfer . . .	5	,,
Blei	0	Kolonien leicht gelblich.
Magnesium	1	Agar unverändert.

Die Metalle Kalzium, Barium, Kalium und Natrium wurden in vorstehende Protokolle nicht aufgenommen; sie lösen sich im Nähragar unter Gasentwicklung auf. Das Wachstum der Bakterien wird infolge der hierbei entstehenden Hitze und der starken Laugen abgetötet.

Eine Übersicht über die in den vorstehenden Protokollen enthaltenen



Befunde ergibt folgende Zusammenstellung. Die Metalle wurden hier nach dem periodischen System geordnet; mit + ist bezeichnet, daß eine Behinderung durch das Metall stattfand, mit 0, daß keinerlei Beeinflussung zu verzeichnen war.

Gruppe des Systems	Chemisch reines Metall	Heubazillen	Paratyphus B	Typhus	Coli muc.	Pyocyan.	Sarcin. flava	Peptonisier. Wasserkeime
II.	Cu	+	+	+	+	0	0	+
	Ag	+	0	0	0	0	0	+
	Au	0	0	0	0	0	0	0
III.	Mg	+	+	+	+	+	+	+
	Zn	+	+	+	+	+	+	+
	Cd	+	+	0	0	0	0	+
	Hg	0	0	0	0	0	0	0
IV.	Al	0	0	0	0	0	0	0
V.	Sn	0	0	0	0	0	0	0
	Pb	+	+	0	0	+	0	0
VI.	As	+	+	+	+	+	+	+
	Sb	+	+	+	+	+	+	+
	Bi	+	0	0	0	0	0	0
VIII.	Mn	0	0	0	0	0	0	+
	Fe	0	0	0	0	0	0	0
	Ni	+	0	0	+	0	0	+
	Pd	0	0	0	0	0	0	0
	Pt	0	0	0	0	0	0	0

Bei einer Durchsicht dieser Zusammenstellung fällt auf, daß zwar gewisse Gruppen des periodischen Systems stärker desinfizieren als andere, eine ausschließliche Wirksamkeit einer oder mehrerer Gruppen läßt sich indessen nicht feststellen; dasselbe gilt von den Perioden und Reihen, die wir der Übersicht halber in obiger Zusammenstellung nicht berücksichtigt haben. Als weniger wirksam erscheinen die Gruppen IV und VIII. Betrachten wir aber die übrigen zu diesen gehörigen häufigeren Elemente, so wäre zu Gruppe IV noch das Bor hinzuzufügen, das als Desinfizienz in der Borsäure bekannt ist. Ob deren Desinfektionskraft allerdings durch das Bor allein bedingt ist, sei dahingestellt. In der Gruppe VIII kommen zu den weniger wirksamen Metallen hinzu: Chlor, Brom und Jod, die hervorragend keimtötende Elemente sind. Solche sind auch in der in obiger Zusammenstellung fehlenden Gruppe VII vorhanden (Sauerstoff und Schwefel).

Desinfizierend wirkende Elemente sind also praktisch über das ganze periodische System ziemlich gleichmäßig verteilt.



Nach den vorstehenden Versuchsprotokollen erwiesen sich außer Kupfer die reinen Metalle: Antimon, Arsen, Magnesium und Zink als besonders wirksam, während Nickel, Silber, Wismut und Kadmium und auch Blei zwar keimtötende Eigenschaften, aber weniger breite wachstumsfreie Zonen aufwiesen. Dem technischen Kupfer galten die früheren Versuche; wir werden später diesem Metall ebenso wie dem technischen und reinen Silber noch einige Aufmerksamkeit schenken, nachdem wir obige besonders wirksame Metalle näher geprüft haben. Mit ihnen wurden zunächst vergleichende Versuche in der Weise angestellt, daß mit den nachbezeichneten Bakterienstämmen jeweils 18 ccm Agar infiziert wurden. Die in der üblichen Weise gereinigten und desinfizierten Metalle wurden in diese infizierten Nährböden gebracht.

In eine Petrischale von 10 cm Durchmesser wurde je ein Metallstück von 5 mm Kantenlänge so gelegt, daß die einzelnen Stücke etwa 2 bis 3 cm voneinander entfernt waren.

In dem folgenden Protokoll bezeichnet wie früher die Zahl die Breite der wachstumsfreien Zonen in Millimetern gemessen.

Protokoll.

	Chemisch reine Metalle			
Bakterienstamm	Antimon	Arsen	Magnesium	Zink
Coli muc. . . .	8	6	1	5
Coli immob. . .	7	7	2	10
Typhus	15	14	2	10
Staphyloc. . . .	2	5	0	11
Milzbrand . . .	18	18	3	5
Heubazillen . .	15	10	10	10
B. pyocyan. . .	5	11	1	3

Der Rand an der wachstumsfreien Zone ist beim Antimon und Arsen sehr scharf abgesetzt.

Die wachstumsfreie Zone beim Bac. pyocyaneus ist farblos, während der übrige Teil der Platte blaugrün gefärbt ist; erst nach einigen Tagen geht die blaue Farbe in die nichtbewachsene Zone über.

Am Magnesium haben sich reichlich Gasblasen gebildet.

Der Agar in der Nähe des Zinks ist weißtrübe und nimmt einen metallischen Glanz an.

Die starke Wachstumsbehinderung in der Nähe des Antimons, des Arsens und Zinks erhellt also auch aus diesem Versuch; eine etwaige gegenseitige Beeinflussung der Metalle durch Fernwirkung oder durch elektrische Ströme war nicht zu beobachten.



Es blieb nun noch übrig, vergleichende Versuche über die Wirksamkeit von chemisch reinen und technischen Metallen anzustellen. Als solche interessieren vor allem das Kupfer, Zink, Silber und Gold, die wohl am meisten zu Gebrauchsgegenständen verarbeitet werden. Aufschluß über diese Versuche geben die Protokolle A bis C. Die Versuche wurden ganz analog den bislang beschriebenen angeordnet.

Protokoll A.

18 ccm Agar wurden infiziert mit je 1/4 Öse folgender Bakterien. In jeder Petrischale lag ein Stück chemisch reines und ein Stück 18karätiges Gold

Bakterienstamm	Chemisch reines Gold	18 karät. Gold
Heubazillen	Keine Hemmung des Wachstums	2 mm
Staphyloc.	Desgleichen.	3 ,,
Milzbrand	,,	2 ,,
Sarcina flava	,,	0 ,,
Typhus	,,	2 ,,
Coli mucos.	,,	1 ,,
Paratyphus B.	,,	2 ,,
Pyocyaneus	,,	0 ,,

Protokoll B.

Infektion des Nährbodens mit je 1/4 Öse folgender Bakterienstämme. In je einer Petrischale liegt das reine und das technische Metall.

Metalle	Bakterienstämme		
	Milzbrand	Pyocyaneus	Staphylococcus
Gold rein	0	Keinerlei Beeinflussung	
18karät. Gold . . .	3	0	2
Silber rein	0	3	Spur v. Hemmung.
Silber technisch . .	1	3	Desgleichen.
Mangan rein. . . .	0	Keinerlei Beeinflussung.	
Kupfer rein	2	0	3
Kupfer technisch .	4	2	3

In der Nähe des chemisch reinen Kupfers fiel auf, daß der Nährboden wesentlich später anfing, sich zu verfärben. Die Verfärbung als solche war von erheblich geringerer Intensität. Verfärbungen oder sonstige Veränderungen des Nährbodens durch die übrigen Metalle waren nicht deutlich erkennbar. In der Nähe des Silbers hatte es den Anschein, daß der Nährboden am Licht sich bräunlich färbte.

Protokoll C.

Je ein Nährkölbchen von 100 ccm Inhalt wurde verflüssigt, auf 50° C abgekühlt und mit je 2 Ösen Bakterienrasen von folgenden Stämmen infiziert. In einer Schale von 20 cm Durchmesser lagen folgende Metallstücke.



Metalle	Bakterienstämme			
	Milzbrand	Typhus	Staphyloc.	B. coli
Kupfer techn. .	3	3	3	3
	Wachstumsfreie Zone dunkelblaugrün.			
Kupfer rein . .	2	3	2	0
	Wachstumsfreie Zone kaum verfärbt.			
Silber techn. . .	1	1	—	—
Silber rein . . .	1	0	—	—
Zink techn. . .	5	8	—	7
Zink rein . . .	5	8	—	7
Nickel rein . .	3	3	1	—
Aluminium rein	0	0	0	0
Zinn rein . . .	0	0	0	0

Protokoll C (Fortsetzung).

Metalle	Bakterienstämme				
	Pepton. Wasserkeime	Pyocyan.	Heubazillen	Nicht pepton. Wasserkeime	B. coli muc.
Kupfer techn. .	3	1	6	0	3
	Wachstumsfreie Zone dunkelblaugrün.				
Kupfer rein . .	0	0	1	0	3
	Wachstumsfreie Zone kaum verfärbt.				
Silber techn. . .	—	1	1	1	—
Silber rein . . .	—	1	0	1	—
Zink techn. . .	6	4	8	5	—
Zink rein . . .	6	4	8	5	—
Nickel rein . .	0	0	—	0	—
Aluminium rein .	0	0	0	0	0
Zinn rein. . . .	0	0	0	0	0

Wie in den früheren Protokollen bedeuten die Zahlen die in Millimetern gemessenen wachstumsfreien Zonen.

Beim Bac. pyocyaneus war der durch technisches Kupfer hervorgerufene blaugrüne und später violette Ring ebenso, wie das früher beschrieben ist. Durch chemisch reines Kupfer war der entstandene Ring ganz erheblich kleiner und weniger intensiv gefärbt.

Die Protokolle zeigen, daß das von uns verwandte technische Kupfer einen stärker desinfizierenden Einfluß auszuüben vermag als das chemisch reine. Ersteres vermochte unter völlig gleichen Bedingungen auf einen peptonisierenden Wasserkeim und auf Heubazillen sehr intensiv, chemisch reines Kupfer ganz erheblich schwächer zu wirken. Bei Milzbrand, Staphylokokken, Pyocyaneus und Coli waren die Unterschiede geringer, aber doch deutlich erkennbar.

Reines Gold hatte, wie auch früher, keinerlei wachstumshemmende



Eigenschaften, während ein 18karätiger goldener Uhrhaken bei den meisten Bakterienarten von erheblicher desinfizierender Wirkung war.

Unterschiede zwischen chemisch reinem und technischem Silber waren ausgesprochen bei Typhus- und Heubazillen.

Zwischen der Wirkung von chemisch reinem und technischem Zink fanden wir keinen Unterschied.

Die Metalle Zinn, Nickel und Aluminium wurden als Kontrollen und zur Bestätigung des früher Festgestellten herangezogen.

Die Tatsache, daß die chemisch reinen, oxydfreien Metalle Kupfer, Silber und Gold — und vermutlich auch eine Reihe anderer, wie Nickel, Quecksilber u. a. — schwächer desinfizieren als die technischen Metalle, dürfte für die Aufklärung der Widersprüche in der Literatur von besonderem Werte sein. Unter allen Umständen berechtigen sie zu der Forderung, daß künftige Untersucher klar zum Ausdruck bringen, welche „chemischen Elemente" sie in ihren „Metallen" prüften.

In den letzten Protokollen war bemerkt worden, daß der Nähragar durch das nicht reine technische Metall schneller und wesentlich intensiver grün gefärbt wurde, als durch das reine Kupfer. Gleichzeitig hatte ersteres erheblich besser keimtötend gewirkt. Die Lösungsgeschwindigkeit des metallischen Kupfers zu einem Salz und infolgedessen die Diffusionsgeschwindigkeit der entstandenen Kupferverbindungen im Agar gingen also parallel zur Intensität der Keimtötung: eine weitere Stütze zu der schon früher bewiesenen Annahme, daß die Desinfektionskraft vom Kupfer in den Nährböden als Folge der chemischen Lösung des Metalls aufzufassen ist.

Weshalb haben aber die chemisch reinen Metalle eine geringere keimtötende Wirkung als die technischen? Der Grund hierfür kann ein zweifacher sein.

Einmal kann das „verunreinigende Metall" die keimtötenden Stoffe bilden, während reines Metall als solches überhaupt nicht dazu fähig ist. Es dürfte das vor allem vom „Golde" gelten. Wie wir zeigen konnten, hat chemisch reines Gold in infizierten Nährböden keinerlei Wirkung, während ein goldener Haken eine breite, wachstumsfreie Zone um sich herum ließ. Im letzteren ist, wie auch in den Goldmünzen, Kupfer absichtlich zugesetzt. Da dem Kupfer erhebliche keimtötende Eigenschaften zukommen, möchten wir geneigt sein, das Gold als unwirksame Beigabe zu dem desinfizierenden Kupfer anzusprechen; ähnliches halten wir von Nickelmünzen.

In vielen technischen Metallen finden sich, wenn sie nicht eigens chemisch gereinigt sind, Arsen, auch Antimon und sonstige Metalle und



Metalloide. Von Spuren des Arsens und Antimons konnten wir eine ganz außerordentlich starke Desinfektionskraft zeigen. Es ist deshalb wohl die Vermutung nicht unbegründet, daß in vielen Versuchen auch solche nicht beabsichtigte Verunreinigungen der Metalle eine Desinfektion verursachen können.

Welche Verunreinigung in unserem technischen Kupfer vorhanden war, konnte ich nicht feststellen. Sicher ist aber, daß kein Arsen und Antimon vorhanden war, wie mittels der Marshschen Probe festgestellt wurde. Es muß hier also eine andere Ursache vorliegen; und da möchten wir die verunreinigenden Metalle nicht als direkt keimtötend ansprechen, sie aber als Katalysatoren auffassen.

Als Katalysator bezeichnet man bekanntlich einen Stoff, der, ohne sich selbst zu verändern, eine chemische Reaktion beschleunigt oder verlangsamt. Es bestehen danach zwei Möglichkeiten:

1. Durch die Bestandteile des Nährbodens entsteht aus dem chemisch reinen Kupfer ein negativer Katalysator, der die Lösung des Kupfers verzögert; oder, was wahrscheinlicher ist,

2. im technischen Metall ist ein positiver Katalysator, der die Lösung des Kupfermoleküls erleichtert, ohne selbst keimtötend zu wirken. Für diese Hypothese sprechen eine große Reihe bekannter chemischer Reaktionen, auf die wir indessen nicht näher eingehen können.

Möglicherweise spielt übrigens auch das Kupfer in dem technischen Gold neben seiner eigenen Desinfektionskraft noch die Rolle des Katalysators für eine chemisch allerdings schwer vorstellbare Lösung des Goldmoleküls. Goldsalze wirken ja bekanntlich stark keimtötend.

Alles in allem darf man wohl sagen, daß die Lösung der Metalle in den Nährböden auf die verschiedensten Weisen stattfinden wird.

Nach Analogie der früher eingehend beschriebenen Versuche über das Zustandekommen der Wirksamkeit des Kupfers liegt die Annahme nahe, daß bei allen Metallen, die ein Auskeimen der Bakterien im Nährboden verhindern, diese Wirkung durch Salzbildung, d. h. durch eine chemische Lösung derselben zu erklären ist. Eine positive, experimentelle Stütze für diese Behauptung konnten wir in dem fliegenden Laboratorium des Feldes nicht durchführen. Wohl aber ließ sich eine reine Metallwirkung für alle Metalle, die in den Nährböden desinfizierende Eigenschaften hatten, leicht durch einen einfachen Versuch ausschließen. Zwischen je zwei sauber gewaschene, trockene Zink-, Blei-, Silber- und Nickelplatten wurden trockene Heubazillenhäutchen genau so, wie früher beim Kupfer, gelegt. Nach 48stündiger inniger Berührung legten wir die Borken in je eine Agarplatte zur Bebrütung. Es zeigte sich, daß bereits am nächsten Tage alle Häutchen zu üppigem Wachstum ausgekeimt waren.



Daß Kupfer in den Nährböden in Lösung geht, sieht man auch ohne die früher beschriebenen Versuche bei jeder Agarplatte, in der ein Stück dieses Metalls liegt, an der Grünfärbung des Nährbodens. Bei mehrwöchiger Beobachtung färben sich die Platten sogar vollkommen grün.

Die wachstumsfreie Zone um Silberstücke färbt sich am Lichte bräunlich, worauf schon v. Behring aufmerksam machte. Farbenveränderungen des Nährbodens beobachtet man in der Nähe der Metalle auch regelmäßig beim Blei und Zink. Das sind Tatsachen, die die Lösung jener Metalle in dem Nähragar sehr wahrscheinlich machen: Da durch die zuletzt erwähnten Versuche eine direkte Metallwirkung für die Keimtötung auszuschließen ist, und da die Salze jener Metalle andererseits keimtötende Eigenschaften haben, dürfte der Schluß nicht unberechtigt sein, daß tatsächlich die Metalle im Nährboden in Lösung gehen. Antimon und Arsen wirkten desinfizierend im Nähragar, ohne daß eine Veränderung des Nährbodens zu beobachten war. Daß die Salze dieser Metalloide keimtötende Eigenschaften haben, zeigte schon v. Behring an der Doppelverbindung „Fluoratimon-Fluorkalium", die dem Sublimat nur wenig an Wirksamkeit nachsteht.

Zusammenfassung.

In vorliegender Arbeit wurde folgendes festgestellt:

1. Das französische Kupfergeschoß wirkt ebenso wie Gebrauchsgegenstände aus Kupfer und sonstiges technisches Kupfer in Nährböden auf alle Bakterien unter geeigneten Versuchsbedingungen keimtötend.

2. Die in Wasser unlöslichen reinen Kupferoxyde haben qualitativ und quantitativ die gleiche Wirkung wie das Metall.

3. Die keimtötende Wirkung wird verursacht durch verschiedene Kupferverbindungen, die sich über das basische Kupferkarbonat in den Nährböden bilden. Es entstehen aus diesen anfangs Kuproverbindungen, die durch Aufnahme von Sauerstoff in Kuprisalze übergehen. Als keimtötend wird ein Kupfersalz, das im Nährboden ohne Bakterienwirkung entsteht, und zwar mit Wahrscheinlichkeit das Kupferlaktat, angesprochen; eine Kupferpeptonverbindung hatte keine desinfizierenden Eigenschaften.

4. Hyphomyceten wurden durch die Kupferverbindungen in Nährböden am Wachstum nicht behindert.

5. Die Keimarmut der kupferhaltigen Münzen oder Gebrauchsgegenstände beruht auf der Lösung des Kupfers zu Salzen. Das Anion dieser Verbindungen stammt aus dem Schweiß; in der Hauptsache dürften es Reste der Fettsäuren, besonders der Buttersäure, sein.

6. Metallisches Kupfer als solches und ebenso alle nicht gelösten Metalle desinfizieren nicht, wenn nicht Lösungsmittel auf ihnen vorhanden sind.

7. Die chemisch reinen Metalle Kupfer und Silber sind wesentlich weniger wirksam in Nährböden als die nicht reinen technischen Metalle.

8. In Nährböden bilden stark desinfizierende Salze: Kupfer, Antimon, Arsen, Zink, Magnesium und Blei; weniger wirksam sind: Silber, Kadmium, Wismut, Mangan und Nickel; unwirksam sind: Gold, Quecksilber, Aluminium, Zinn, Eisen, Palladium und Platin. Diese Angaben beziehen sich auf chemisch reine Metalle.

Die Verhütung des Keimwachstums durch Metalle in Nährböden und an Gebrauchsgegenständen beruht auf ihrer Löslichkeit zu desinfizierenden Metallsalzen.



Literaturverzeichnis.

1. Miller, zit. nach v. Behring.
2. v. Behring, *Desinfektionslehre.* 1913.
3. Uffelmann, *Berl. klin. Wochenschr.* 1892.
4. Bolton, *Transact. Americ. Ass. Physic.* 1894.
5. Ficker, *Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh.* Bd. XXIX.
6. Vincent, *Revue d'Hygiène.* T. XVII.
7. Christian, *Desinfektion.* Bd. IV.
8. Credé und Beyer, *Silber und Silbersalze als Antiseptika.* Leipzig 1896, Vogel.
9. Thiele und Wolf, *Archiv für Hygiene.* 1899.
10. Schenk, *Österr.-ung. Vierteljahrsschrift f. Zahnheilkunde.* 1901.
11. Hoffmann, *Berl. Tierärztl. Wochenschr.* 1902.
12. Bohtz, *Vet.-med. Inaug.-Diss.* Gießen 1904.
13. Kraemer, *Americ. Journ. pharmacy.* 1906.
14. Hübner, *Med. Inaug.-Diss.* Berlin 1909.
15. Natoneck und Reitmann, *Diese Zeitschr.* 1915. Bd. LXXIX.
16. Schill, *Jahresber. d. Ges. f. Natur- u. Heilkunde.* Dresden 1891/92.
17. Israel und Klingmann, Virchows *Archiv.* Bd. CXLVII.
18. v. Nägeli, *Denkschr. d. allgem. Schweiz. Ges. f. d. ges. Naturw.* Bd. XXXIII.
19. Bitter, *Diese Zeitschr.* 1911. Bd. LXIX.
20. Paul und Krönig, *Ebenda.* Bd. XXV.
21. Voigtländer, *Zeitschr. f. physik. Chemie.* Bd. III.
22. Reformatzki, *Ebenda.* Bd. VII.
23. Lottermoser, zit. nach Traube, *Physik. Chemie.* 1904.
24. Ahrens, desgl.
25. Liesegang, *Chem. Reakt. in Gallerten.* Düsseldorf 1898.
26. Spiro, *Münch. Med. Wochenschr.* 1915.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel II—VII.



[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Berlin.]
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. C. Flügge.)

Über Desinfektion mit trockener Heißluft.

Von

Dr. med. **Heinrich Lange,**
Assistenzarzt der Reserve beim Barackenlazarett auf dem Tempelhofer Felde,
kommandiert zur Dienstleistung am Institut.

Während in der älteren Desinfektionspraxis die trockene Hitze eine sehr große Rolle spielte, wurde sie späterhin durch die Untersuchungen R. Kochs[1] und seiner Schüler[2] gänzlich von dem strömendem Wasserdampf verdrängt. Wurde doch durch Koch einwandfrei erwiesen, daß der Wasserdampf mit ungleich größerer Sicherheit und Schnelligkeit selbst die widerstandsfähigsten Bakterien abtötet und in dichte Objekte eindringt. So hat man jahrzehntelang die Nachteile, die auch der Wasserdampfdesinfektion anhaften, insbesondere die Schädigung von Leder, Gummi, Büchern usw., mit in Kauf genommen und das Verwendungsgebiet der trockenen Heißluft fast nur auf das Laboratorium, besonders zur Glassterilisierung, beschränkt, obwohl diese Desinfektionsmethode gerade gegenüber jenen empfindlichen Objekten noch bei recht hohen Temperaturen viel schonender ist. Dieser letztere Vorzug macht es verständlich, daß neuerdings mehrfach das Bestreben hervorgetreten ist, der Heißluftdesinfektion eine Form zu geben, die ihr auch in der modernen Desinfektionspraxis eine Stelle einräumt. Schumburg[3] versuchte 1902, die Eindringungszeit durch künstlich erhöhte Feuchtigkeit und Luftbewegung

[1] R. Koch und Wolffhügel, Untersuchungen über die Desinfektion mit heißer Luft. *Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt.* Bd. I. S. 301. 1881.

[2] Koch, Gaffky, Löffler, Versuche über die Verwertbarkeit heißer Wasserdämpfe zu Desinfektionszwecken. *Ebenda.* S. 322.

[3] Schumburg, Über die Desinfektionskraft der heißen Luft. *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI. S. 167. 1902.



zu verkürzen, legte später aber auf die letztere keinen Wert mehr, sondern schlug zur Desinfektion ruhende Luft von 100° und 55 bis 65 Prozent relativer Feuchtigkeit vor. Ballner[1] wandte diese Methode angeblich mit gutem Erfolge zur Bücherdesinfektion an. Wie Schumburg selbst betont, ist jedoch die Konstanterhaltung jenes Feuchtigkeitsgrades für die Sicherheit der Desinfektionswirkung und die unversehrte Erhaltung der Objekte unerläßlich. Dieser Anforderung kann aber in der Praxis kaum entsprochen werden.

Da die Verkürzung der Eindringungszeit bei hohen Temperaturen nicht leicht erreichbar zu sein schien, so verzichteten Flügges Schüler Mosebach[2], Findel[3] und Konrich[4] auf dieses Ziel und versuchten mit niedrigeren Temperaturen, aber recht ausgedehnter Desinfektionsdauer auszukommen. Das endgültige Ergebnis dieser Untersuchungen war, daß man ohne Feuchthalten der Luft Leder, Bücher, Uniformen usw. ohne jede Schädigung durch ruhende Heißluft von etwa 80° bei 48stündiger Einwirkung sicher von pathogenen Bakterien aller Art befreien kann. Diese lange Desinfektionsdauer stand aber naturgemäß der ausgedehnteren Einführung des Verfahrens in die Desinfektionspraxis im Wege.

Seit Kriegsbeginn hat trotzdem das Heißluftverfahren von neuem die allergrößte Bedeutung gewonnen. Die Aufgabe, dampfempfindliche Objekte in großen Massen schnell zu entlausen, fand durch diese Methode ihre beste Lösung. Nach Heymann[5] genügt zur Abtötung von Läusen und Nissen selbst im Inneren schwer zugänglicher Kolli (zusammengeschnürte militärische Ausrüstungsgegenstände aus Leder) eine 5- bis 6stündige Einwirkung von 80°. Zur Verkürzung dieser Zeit empfahl er auf Grund einiger Vorversuche die Bewegung der heißen Luft mittels Zirkulatoren.

In weiterer Verfolgung dieser Erfahrungen glaubte Rautmann[6], bewegte Heißluft über die Entlausung hinaus für die allgemeine Des-

[1] Ballner, Über die Desinfektion von Büchern, Drucksachen u. dgl. mittels feuchter Heißluft. Leipzig, Wien 1907.

[2] Mosebach, Untersuchungen zur Praxis der Desinfektion. *Diese Zeitschrift.* Bd. L.

[3] Findel, Desinfektion von Büchern usw. mit heißer Luft. *Diese Zeitschrift.* Bd. LVII.

[4] Konrich, Zur Desinfektion von Lederwaren und Büchern mit heißer Luft. *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXI.

[5] Heymann, Bekämpfung der Kleiderläuse. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbildungswesen.* 1915, und *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXX. 1915.

[6] Rautmann, Untersuchungen über den Desinfektionswert stark bewegter heißer Luft. *Zentralblatt für Bakteriologie usw.* Bd. LXXVII. Heft 1.



infektionspraxis nutzbar machen zu können, und zwar an der Hand von Versuchen, die er mit einem von Ingenieur Vondran-Halle konstruierten Apparat anstellte. In demselben wurden die Objekte trockener heißer Luft von 130 bis 160° ausgesetzt, die durch einen Ventilator in ständiger Zirkulation erhalten wurde. Angeblich drang hierbei die Hitze auch in sehr dichte Objekte, z. B. in eine gerollte Cambrikbinde von 20 m Länge und 10 cm Breite, in 15 bis 30 Minuten ein. Rautmann kommt daher zu dem Schluß, daß, „da durch die starke Luftströmung ein Eindringen der Hitze in die schlechten Wärmeleiter ermöglicht und daher auch im Inneren derselben nach relativ kurzer Zeit eine hohe Temperatur erreicht wird, sich die stark bewegte Heißluft auch zur Bakteriendesinfektion verwenden läßt".

Hiernach schien in der Tat die trockene bewegte Heißluft geeignet zu sein, mit der Dampfdesinfektion in Wettbewerb zu treten. Auf Anregung von Herrn Geheimrat Flügge habe ich daher die theoretischen Grundlagen eines solchen Verfahrens eingehender festzulegen und daraus die Grundsätze abzuleiten versucht, die für seine praktische Verwertung in Frage kommen.

A. Laboratoriumsversuche über die Verwendbarkeit der Heißluft zu Desinfektionszwecken.

I. Versuche über die Wirksamkeit trockener ruhender und bewegter Heißluft auf Bakterien.

Über die Wirkung trockener Heißluft auf Bakterien ist auffällig wenig bekannt. „Exakte Versuche über das Absterben der an Objekten angetrockneten Bakterien unter der Einwirkung höherer Temperaturen", schreibt Graßberger[1], „sind nicht in dem Umfange vorgenommen worden, wie dies bei den übrigen desinfizierenden Maßnahmen inzwischen erfolgt ist", und Croner[2] hat in seinem neuen Lehrbuch der Desinfektion nur wenige diesbezügliche Versuche aus der gesamten Literatur zusammenstellen können. Offenbar hatte man für Jahrzehnte unter dem Einfluß der ablehnenden Stellungnahme Kochs jegliches Interesse für die Trockendesinfektion verloren, ohne daran zu denken, daß seine Versuche noch vor der Entdeckung der meisten uns praktisch interessierenden Bakterien angestellt waren und lediglich die Abtötung von Milzbrandsporen als Maßstab für die Brauchbarkeit eines Desinfektionsverfahrens im Auge hatten. Daher schienen mir zunächst Versuche über die Temperaturen

[1] Graßberger, Desinfektion, in Rubner, Gruber und Ficker, *Handbuch der Hygiene.* Bd. III. Abt. 1.

[2] Croner, *Lehrbuch der Desinfektion.* Leipzig 1913.

und deren Einwirkungsdauer angebracht, durch welche die am häufigsten in Betracht kommenden Krankheitskeime durch trockene Heißluft abgetötet werden.

Tabelle I.

Desinfektionsversuche mit ruhender Heißluft.

		60°	80°	100°	110°	120°	140°	150°	170°
1. Cholera	10′		+	–	–	–	–	–	
	15′		–		–				
	20′		–	–	–	–	–	–	
	30′	+	–		–	–	–		
	1 Std.	–				–	–		
	2 Std.								
2. Ruhr	10′		+	+	+	–			
	15′				–				
	20′		+	+	–	–			
	30′		+	–	–				
	1 Std.	+	+	–					
	2 Std.	+	–						
3. Diphtherie	10′				+	+	–	–	
	15′	+	+	+	+				
	20′				+	–	–	–	
	30′	+	+	–	–	–			
	1 Std.	+	+	–					
	2 Std.	+	–	–					
4. Typhus	10′		+	+		+	–	–	
	15′								
	20′		+	+		–	–	–	
	30′		+	+	+	–	–		
	1 Std.	+	+	+	–				
	2 Std.	+	+	–	–				
5. Coli	10′					+	–	–	
	15′						–		
	20′				+	+	–	–	
	30′			+	–	–	–		
	1 Std.		+	+	–	–			
	2 Std.	+	+	–	–	–			
6. Staphylokokk.	10′					+	+	–	–
	15′						–		
	20′					+	–	–	–
	30′				+	–	–		
	1 Std.			+	–	–			
	2 Std.		+	–	–				
7. Milzbrand (mit Sporen)	10′							+	–
	15′						+		
	20′							+	–
	30′					+	–	–	–
	1 Std.				–	+	–	–	
	2 Std.				–	–			

+ = nicht abgetötet, – = abgetötet.

Gesamtergebnis.

Es werden abgetötet bei:

	60°	80°	100°	110°	120°	140°	150°	170°
1. Cholera	in 1 Std.	15′	10′					
2. Ruhr		2 Std.	30′	15′	10′			
3. Diphtherie		2 Std.	30′	30′	20′	10′		
4. Typhus			2 Std.	1 Std.	20′	10′		
5. Coli			2 „	30′	30′	10′		
6. Staphylokokken				1—2 Std.	30′	15′	10′	
7. Milzbrandsporen					2 Std.	1 Std.	30′	10′

Zu diesem Zweck wurden 24stündige Kulturen von Coli-, Typhus-, Cholera-, Diphtherie- und Ruhrbazillen sowie von Staphylokokken und sporenhaltigen Milzbrandbazillen in Bouillon abgeschwemmt, mit der Aufschwemmung 1 qcm große, sterile Leinwandläppchen getränkt, 2 bis 3 Stunden lang getrocknet, in einfache, sterile Fließpapierbeutel gelegt und in Trockenschränke von verschiedener Hitze gebracht. Daß hier die Proben tatsächlich den protokollierten Temperaturen ausgesetzt waren, wurde dadurch gewährleistet, daß sie dicht neben das Thermometergefäß gelegt wurden. Nach dem Versuch wurden die Proben (nebst Kontrollen) in Bouillon gebracht und mindestens 3 Tage lang bei 37° gehalten.

Die Versuchsbedingungen und Ergebnisse im einzelnen sind in Tab. I zusammengestellt. Danach werden bei der praktisch noch allenfalls brauchbaren Temperatur von 110° Choleravibrionen in kürzester Zeit abgetötet; Ruhrbazillen nach 15 Minuten; Coli- und Diphtheriebazillen nach 30 Minuten; Typhusbazillen erst nach 1 Stunde, Staphylokokken nach 1 bis 2 Stunden. Milzbrandsporen werden erst bei 120° in 2 Stunden abgetötet, kommen aber für unsere Zwecke nicht in Frage. In der allgemeinen Desinfektionspraxis müßte also trockene Heißluft von 110° mindestens 1 bis $1^1/_2$ Stunden einwirken, um sämtliche in Betracht kommenden Krankheitserreger abzutöten. Sollen auch Staphylokokken sicher vernichtet werden, so wären sogar 2 Stunden in Anschlag zu bringen.

Man könnte daran denken, die Wirkung der Heißluft entweder durch Erhöhung der Temperatur oder durch Verlängerung der Zeit zu steigern. Allein für die Zwecke der praktischen Desinfektion sind beide Wege nicht gangbar. Die Temperaturhöhe ist durch die Notwendigkeit der Schonung der Objekte begrenzt. Nach Konrich[1] kann man Ledersachen und Bücher

[1] Konrich, a. a. O.

einer häufigen, 24- bis 48stündigen Erhitzung auf 75 bis 95° aussetzen, ohne sie zu schädigen. Der gleichen Temperatur unterwarf Heymann[1] 6 Stunden lang militärische Uniformen und Ausrüstungsgegenstände aller Art behufs Entlausung und beobachtete an ihnen (mit einziger Ausnahme der Filzhelme), auch bei mehrfacher Wiederholung, gleichfalls keinerlei Schädigungen. Steigerte ich die Temperatur auf 105 bis 110°, so vertrugen Zivilkleider und Uniformen, trockenes Lederzeug, Leinwand, Gaze, Bindfäden, Papier u. a. m. eine einmalige 4stündige Behandlung ohne Veränderungen, während bei einer mehrmaligen öfters Stoffasern, Leder und Papier an Elastizität einbüßten und Verfärbungen eintraten. Besonders empfindlich erwies sich feuchtes Schuhwerk. Dies sah ich gelegentlich schon beim ersten Male hart und brüchig werden, konnte es allerdings noch durch baldiges, nachträgliches Anfeuchten und heftiges Kneten wieder biegsam machen. Bei 120° aber besteht die dringende Gefahr einer nicht mehr zu bessernden Schädigung. Auf Grund dieser Versuche müssen wir also im Gegensatz zu Rautmann, der noch Temperaturen von 130 bis 160° empfiehlt, unbedingt daran festhalten, daß 110° für die Praxis das äußerste, noch allenfalls zulässige Maximum der Erhitzung darstellen.

Auch eine beliebige Verlängerung der Erhitzungsdauer erscheint aus praktischen Gründen ausgeschlossen. So empfehlenswert für besonders empfindliche und entbehrliche Objekte nach Konrichs Vorgang die vielstündige Anwendung relativ niedriger Hitzegrade ist, so wenig eignet sich dieses Verfahren für die Großdesinfektion, die mit einem höchstens vierstündigen Betriebsturnus rechnen muß.

Mit dem strömenden Wasserdampf kann sich demnach die trockene Hitze durchaus nicht messen. Im Hinblick auf Rautmanns[2] Beobachtungen liegt aber der Gedanke nahe, ob nicht die Wirksamkeit der heißen Luft durch Bewegung gesteigert werden könnte. Es wurden daher (ebenso wie früher vorbereitete) Bakterienproben ohne Fließpapierbeutel in einem weiter unten beschriebenen Apparat einem Heißluftstrom von 100° und 1·3 m pro Sekunde Geschwindigkeit, gleich lange wie vorher der ruhenden Luft, ausgesetzt. Das Ergebnis war negativ. Selbst wenn aber, vielleicht bei größerer Luftgeschwindigkeit, die Bakterien etwas schneller absterben würden, so wäre dies praktisch ohne Bedeutung; denn selbstverständlich würden nur die oberflächlich gelagerten Keime dieser stärkeren Einwirkung unterliegen, während alle tiefer gelegenen ihr entzogen wären.

[1] Heymann, a. a. O.
[2] Rautmann, a. a. O.



Wenn wirklich die Luftbewegung den Desinfektionsprozeß in dem Maße begünstigt, wie Rautmann es angibt, so kann dies also nicht auf einer stärkeren Schädigung der Bakterien, sondern höchstens auf einer Beschleunigung des Wärmeeintritts in die Objekte, auf Verkürzung der „Eindringungszeit", beruhen. Welche Momente hierbei eine Rolle spielen, habe ich in folgendem festzustellen versucht.

II. Versuche über die Geschwindigkeit der Durchwärmung verschiedener Objekte in ruhender und bewegter Heißluft.

Zur Feststellung der Eindringungsgeschwindigkeit der Hitze in verschiedenartige Objekte ließ ich mir einen besonderen Apparat (Fig. 1)

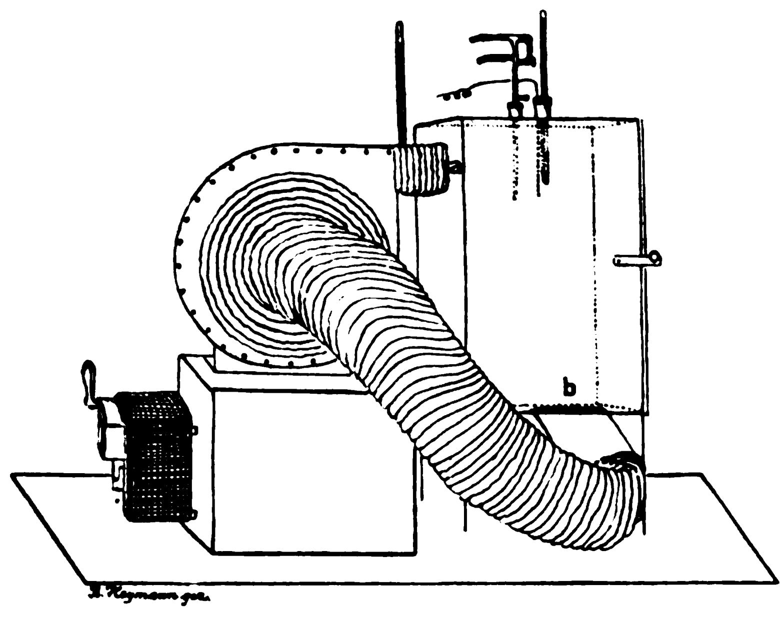


Fig. 1.

bauen, wobei mich die Herren Ingenieure Fröhlich und Haber (von der hiesigen Firma Theodor Fröhlich) mit dankenswerten Ratschlägen unterstützt haben.

Ein doppelwandiger, dicht schließender Trockenschrank von $28 \times 28 \times 45$ cm Innenraum wurde mit zwei Öffnungen (*a* und *b*) versehen. Die Öffnung *a* (4 cm unterhalb der Decke, von 4×16 cm Querschnitt) stand durch ein 8 cm langes, mit Thermometer versehenes Rohr mit einem elektrisch betriebenen Zentrifugalventilator in Verbindung und ließ die bewegte Luft in den Kasten eintreten; die kreisrunde Ausströmungsöffnung *b* von 12 cm lichter Weite befand sich am Kastenboden und ging in ein Blech-

rohr von 10 cm Durchmesser über, das die Luft in den Ventilator zurückführte. Für Versuche mit ruhender Luft konnten beide Öffnungen mit Blechstutzen verschlossen werden.

Die Anheizung des Schrankes erfolgte durch einen automatisch regulierten Gasringbrenner, welcher die Innentemperatur auf 100° hielt und bei Versuchen mit bewegter Luft durch Bunsenbrenner unterstützt wurde. Eine fortlaufende Beobachtung der Innentemperatur war durch ein frei im Raume dicht neben den Versuchsobjekten hängendes Thermoelement ermöglicht. Zum Schutze vor Wärmeabstrahlung war die gesamte Apparatur mit dichten Asbestlagen bekleidet; die eingebrachten Objekte wurden vor der strahlenden Wärme durch eine Asbestplatte am Kastenboden und durch einen Kartonpapierzylinder von 20 cm Durchmesser und 28 cm Höhe geschützt.

Die bei *a* eintretende Luft wurde mittels eines durchlochten, 10 cm unterhalb der Decke eingelegten Bleches gleichmäßig über den Kastenquerschnitt verteilt. Ihre Geschwindigkeit ließ sich durch Vorschaltwiderstände regulieren und betrug zwischen 1·3 bis 2·5 m pro Sekunde. Zur ständigen Kontrolle der Gleichmäßigkeit des Luftstromes während eines Versuches diente ein Krellsches Pneumometer im Abströmungsrohr.

Sämtliche Versuche wurden ohne jede Befeuchtung der Luft angestellt.

1. Versuche über den Einfluß der Körperstruktur auf die Eindringungszeit der Wärme.

Um stets unter möglichst gleichen Versuchsbedingungen arbeiten zu können, ließ ich mir „Testkörper“ anfertigen. Es waren dies Drahtnetzkörbchen oder mit Draht gestützte Säckchen aus dünner Leinwand (Fig. 2), von 10 cm Höhe und 9 cm Durchmesser, die mittels eines Bügels in dem Trockenkasten aufgehängt werden konnten. Die Körbchen waren oben offen; die gänzlich geschlossenen Leinwandsäckchen hatten in der Decke zwei sich kreuzende, je 1·5 cm große Einschnitte, die zur Einführung eines Maximalthermometers und eines Thermoelements dienten und beim Versuch mit Watte abgedichtet wurden. Um die Gewißheit zu haben, daß sich Thermoelement und Hg-Kugel des Maximalthermometers an gleicher Stelle genau in der Mitte des Testkörpers befanden,

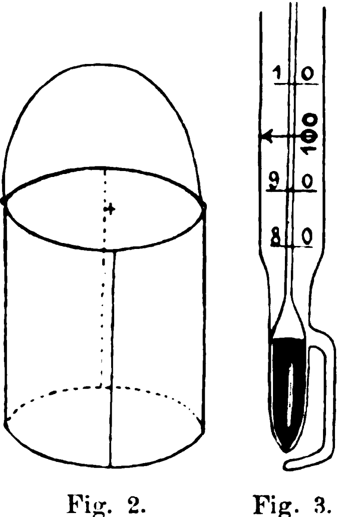


Fig. 2. Fig. 3.

wurde am Maximalthermometer neben der Hg-Kugel ein Glassporn (s. Fig. 3) angeschmolzen, in dem die ösenförmig gebogenen Drähte der Thermonadel eingehängt wurden.

Um zu prüfen, inwieweit die mechanische Struktur der Körper die Eindringungsgeschwindigkeit der Heißluft beeinflußt, füllte ich die Behälter mit Material von verschiedener Korngröße und setzte sie zunächst ruhender Heißluft aus. Der Temperaturgang im Inneren des Objektes, ebenso wie die Kastentemperatur, wurde mindestens alle 10 Minuten an einem Millivoltmeter abgelesen.

Die übersichtlichsten Versuchsbedingungen boten drei Testkörper dar, von denen der eine mit „Grobsand" von 1·5 bis 2 mm Korngröße, der andere mit „Feinsand" von einer Korngröße unter 0·5 mm, der dritte mit einem Gemisch von Feinsand und Lehm gefüllt war. Die einzelnen Kornsorten waren sorgfältig gesiebt, so daß jede nur Elemente von annähernd gleicher Größe enthielt. In solchen gleichkörnigen Materialien ist bekanntlich die Summe aller lufthaltigen Zwischenräume, das „Porenvolum", stets dasselbe (etwa 38 Prozent), gleichviel, welchen Durchmesser die Körner haben — eine Tatsache, die sich auch bei unseren Testkörpern in dem gleichen Volumgewicht der Grob- und Feinsandfüllung (1050 g pro Testkörper) aussprach. Im Gegensatz zu dem Porenvolum ist die Weite der Zwischenräume, die „Porengröße", eine Funktion der Korngröße: sie wird um so kleiner, je feiner die Elemente werden. Mischt man Materialien von verschieden großem Korn derart miteinander, daß sich die feineren Elemente in die Poren zwischen die größeren einlagern, so verringern sich Porenvolum und Porengröße, je nach dem Mischungsverhältnis bis zu äußerst niedrigen Werten. Ein solches überaus dichtes Versuchsobjekt haben wir dadurch hergestellt, daß wir Feinsand mit 33 Prozent Lehm innig mischten. Naturgemäß wuchs hierbei das Volumgewicht der Füllung gegenüber dem reinen Feinsand; es betrug 1238 g.

Der Grobsand wurde in ein Drahtnetzkörbchen oben beschriebener Form mit 1·4 mm Maschenweite, die feinkörnigen Materialien in die Säckchen aus dünner Leinwand eingefüllt, und die Eindringungsgeschwindigkeit der Wärme für jeden Testkörper in ruhender und bewegter Heißluft bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. II zusammengestellt.

An den Versuchen in ruhender Luft fällt zunächst die durchgehends sehr lange Eindringungszeit auf; selbst im günstigsten Falle betrug sie noch 2 Stunden 10 Minuten. Beim Vergleich der einzelnen Testkörper zeigt sich eine gewisse Verschiedenheit der Eindringungsgeschwindigkeit, die dafür spricht, daß die Wärme — wie zu erwarten war — in dem grobkörnigen, also großporigen Material schneller als in das Feinmaterial einzudringen vermag.



Tabelle II.

Testkörper		Eindringungszeit bei etwa 100° in Min.			Bemerkungen
Füllmaterial	Korngröße u. Gewicht usw.	in ruhender Luft	in bewegter Luft von 1·3 m pr. Sek.	in bewegter Luft von 1·8 m pr. Sek.	
Grobsand	1·5—2 mm; 1050 g; Drahtnetzkörbchen	130	100	80	—
Feinsand	unter 0·5 mm; 1050 g; Leinwandsäckchen	150	120	105	—
Feinsand + Lehm (33 %)	unter 0·5 mm; 1238 g; Leinwandsäckchen	160	150	150	—
Bimskies	2—3·5 mm; 171 g; Leinwandsäckchen	40	15	15	—
,,	1—1·5 mm; 191 g; Leinwandsäckchen	70	50	30	—
,,	10—300 μ; staubförmiges Material	80 100*	100	100	* Nach Erschütterung wie in bewegter Luft
Seidenflocken	100 g 200 g	90 nach 190′ 93°	100 nach 110′ 93°; 170	—	—

Große Unterschiede wiesen die Versuche mit bewegter Luft auf: Hier betrug z. B. bei einer Luftgeschwindigkeit von 1·8 m pro Sekunde die Eindringungszeit im Grobsand nur 80 Minuten, im Feinsand dagegen 1 Stunde 45 Minuten und im Feinsand-Lehmgemisch sogar 2 Stunden 30 Minuten. Mit unzweifelhafter Deutlichkeit zeigt sich also, daß in der Tat die Porengröße der ausschlaggebende Faktor für den schnelleren oder langsameren Eintritt der Wärme in die Objekte ist, ein Ergebnis, das im Einklang mit Rubners[1] Beobachtungen

[1] Rubner, *Archiv für Hygiene.* Bd. LV.

„Über das Eindringen der Wärme in feste Objekte und Organteile tierischer Herkunft“ steht.

Diese Abhängigkeit der Eindringungszeit von der Porengröße muß sich nun aber noch in anderer, uns hier besonders interessierender Richtung geltend machen. Wie ein Blick auf die Tab. II zeigt, verkürzt die Luftbewegung die Eindringungsdauer z. T. in sehr erheblichem, mit wachsender Geschwindigkeit ansteigendem Maße. So sank beim Grobsand die Eindringungszeit von 130 Minuten in der Ruhe bei einer Luftbewegung von 1·3 m pro Sekunde auf 100, von 1·8 m pro Sekunde sogar auf nur 80 Minuten herab. Auch bei Feinsand zeigen sich deutlich Ausschläge zugunsten der bewegten Luft; doch erreichen diese längst nicht mehr die Höhe wie beim Grobsand. Beim Feinsand-Lehmgemisch dagegen kommt kaum noch eine Beschleunigung zustande. Es ergibt sich also, daß die Luftbewegung nur beim Vorhandensein größerer Poren und bei relativ hohen, in der Praxis schwer herstellbaren Strömungsgeschwindigkeiten eine erheblichere Beschleunigung der Durchhitzung herbeiführt.

Gegen die Verallgemeinerung dieser Beobachtungen ließe sich vielleicht einwenden, daß sie an Körpern mit solider Grundsubstanz angestellt sind, während es sich in der Praxis zumeist um in sich poröse Objekte handelt. Wie sich ceteris paribus an solchen Körpern die Eindringungszeiten verhalten, zeigen uns die folgenden Versuche. Zu diesen verwendete ich „Bimskies“, einen in der vulkanischen Eifel und deren Umgegend in großen Lagern vorkommenden Lavaschaum, der mit kapillaren Poren reichlichst durchsetzt ist, ein sehr niedriges spezifisches Gewicht besitzt und zur Herstellung der „Rheinischen Schwemmsteine“ benutzt wird. Aus den kirschkern- bis walnußgroßen Stücken des Rohprodukts stellte ich mir durch Mahlen und Sieben gleichfalls drei Materialien verschiedener Korngröße her, von 2 bis 3·5 mm, von 1 bis 1·5 mm und von unter 0·5 mm. Leider gestattete der Bimskies infolge seiner Brüchigkeit nicht die Herstellung eines so gleichmäßigen, von feineren Elementen freien Korns wie der Sand. Das kleinste Korn enthielt sogar vorzugsweise nur mehlartig feinste Partikel bis zu mikroskopischer Kleinheit.

Die Ergebnisse stimmen mit den früheren Beobachtungen durchaus überein. Abgesehen davon, daß — als Folge des andersartigen Grundmaterials — im ganzen die Eindringungszeiten nicht so ausgedehnt waren, wie beim Sand, tritt wie früher auch hier der Einfluß der Porengröße auf die Eindringungszeit klar hervor und zwar wiederum in bewegter Luft deutlicher als in ruhender. Auch die höhere Wirkung der stärkeren Luftbewegung gegenüber der schwächeren läßt sich wenigstens an der mittleren



Korngröße konstatieren, während für das gröbere Korn offenbar schon bei der schwächeren Luftgeschwindigkeit von 1·3 m pro Sekunde eine maximale Wirkung erzielt ist.

Recht auffällige Ergebnisse hatte ich mit dem feinsten Bimskieskorn. Hier trat im Wind nicht nur keine Verkürzung, sondern sogar eine Verlängerung der Eindringungszeit ein. Dieses paradoxe Phänomen war, wie genauere Versuche erwiesen, durch die Erschütterung des gesamten Apparates bei der Ventilatorbewegung verursacht. Wurde nämlich der Motor bei geschlossenem Ein- und Ausstrom in Bewegung gesetzt, und auf diese Weise der Testkörper in ruhender Luft ebenso stark erschüttert wie in bewegter, so stieg die Eindringungszeit auf die gleiche Dauer an, hielt sich nunmehr auf dieser Höhe, wenn der Versuch ohne Erschütterung wiederholt wurde, und sank erst wieder auf die frühere kürzere Frist, wenn die Füllmasse durch Kneten zu ihrem ursprünglichen Volum aufgelockert war. Diese Beobachtungen bilden eine willkommene Bestätigung für die ausschlaggebende Bedeutung der Porengröße. Wie man nämlich an dem Testkörper aus staubförmigem Material deutlich sah, war er nach der Erschütterung erheblich in sich zusammengesunken, d. h. die feinsten Partikel hatten sich offenbar noch in einen Teil der vorher bestehenden Porenräume hineingelagert und damit die Dichtigkeit des Objektes wesentlich erhöht.

Im Anschluß hieran machte ich noch einige Versuche mit organischem Material. Zu diesem Behufe füllte ich die Testkörper mit Seidenflocken („Mungo"). Die Ergebnisse entsprachen unseren bisherigen Beobachtungen. Wurde der Testkörper dicht, mit 200 g des Materials, gefüllt, so wurden in seinem Inneren nach 190 Minuten erst 93° erreicht. Bei halb so starker Füllung war er bereits nach 90 Minuten durchwärmt, freilich eine an sich recht lange Eindringungszeit.

Fassen wir die Ergebnisse der bisherigen Versuche zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß die trockene Heißluft in Ruhe wie in Bewegung in feinporige Objekte, wie sie zumeist in der Praxis vorliegen, nur außerordentlich langsam eindringt, und daß eine Beschleunigung des Eindringens durch kräftige Bewegung der Heißluft nur bei grobporigen Objekten zustande kommt, bei feinporigen Objekten dagegen ganz fortfällt.

Von einem Wettbewerb der trocknen, ruhenden oder bewegten Heißluft mit dem strömenden Wasserdampf kann daher gar keine Rede sein, da letzterer bekanntlich selbst in ein „Bettenkolli" von $^3/_4$ m Höhe und $^1/_2$ m Durchmesser in längstens $^3/_4$ bis 1 Stunde eindringt und ein so schwer durchdringliches Objekt, wie den feinstporigen Testkörper, in einem Ver-



gleichsversuche sofort bewältigte. Diesen Vorzug verdankt, wie schon Rubner[1] betont hat, der strömende Wasserdampf seiner Absorption und Kondensation in feinporigen Objekten, Vorgängen, die — abgesehen von Wärmeentwicklung — dadurch so günstig wirken, daß sie in den Kapillaren luftverdünnte Räume herstellen und dadurch dem nachdrängenden Dampf den Eintritt ermöglichen. In diesen physikalisch begründeten Vorteilen kann die trockene Luft niemals den strömenden Wasserdampf erreichen. Werden wir gleichwohl durch die Notwendigkeit, dampfempfindliche Objekte zu schonen, zur Verwendung trockener Hitze veranlaßt, so werden wir uns nach wie vor mit erheblich längeren Eindringungszeiten abfinden müssen.

2. Versuche über die Durchgangszeit der Heißluft durch Kleiderstoffe.

Während die bisherigen Versuche mit voluminösen, kompakten Testkörpern angestellt waren, war nunmehr in Annäherung an die praktischen Verhältnisse noch festzustellen, welchen Einfluß auf die Eindringungszeit der Heißluft Schichten von Kleiderstoffen, insbesondere Uniformstoffen,

Tabelle III.

Einfluß der Testkörperumhüllungen auf die Eindringung heißer Luft.

Testkörper Bimskies 2—3·5 mm Korngröße	Die Schranktemperatur (98—110°) wurde im Inneren des Testkörpers erreicht in: ruhender Luft nach Min.	bewegter Luft von 1·3 m pr. Sek. nach Min.	bewegter Luft 1·8 m pr. Sek. nach Min.	Im Kochschen Dampftopf wurden 100° erreicht nach Min.
Leinwandhülle	50	10	15	
	40	15		
	40	15		
	40	10		
Leinwand + zweifach Flanell	80	70	50	
			65	
Leinwand + einfach feldgrau Tuch	70	70	70	
		80	70	
		70		
Leinwand + zweifach feldgrau Tuch	70	90	70	0
	80	90	70	
		70		
geschlossene Blechbüchse	95	—	90	95

[1] Rubner, *Archiv für Hygiene*. Bd. L.

ausüben. Es wurden daher drei mit dem leicht durchgängigen Bimskiesmaterial von 2·5 bis 3 mm Korngröße gefüllte Leinwandsäckchen mit einer doppelten Flanellage, mit einer einfachen und einer doppelten Lage von feldgrauem Tuch bekleidet und in der beschriebenen Weise ruhender und bewegter Heißluft ausgesetzt. Wie Tab. III zeigt, erfuhr zunächst in ruhender Heißluft die Eindringungszeit durch diese Umkleidungen eine sehr erhebliche (auffälligerweise bei allen drei Körpern gleichmäßige) Verzögerung. Besonders bemerkenswert aber ist, daß diese auch durch stärkere Luftbewegung nicht oder nur ganz unwesentlich verkürzt wurde. Wie schon nach den Untersuchungen Rubners[1] über die Permeabilität von Bekleidungsstoffen vorausgesetzt werden konnte, genügte bereits eine einfache Lage des feldgrauen Tuches, um die Wirksamkeit der hier anwendbaren, relativ schwachen Luftströme fast gänzlich zu vereiteln. Denn selbst in einer völlig geschlossenen Blechbüchse dauerte die Eindringung der Hitze nur 10 Minuten länger.

B. Praktische Versuche.

Als Vorversuche können einige Beobachtungen gelten, die Professor Heymann gelegentlich früherer Untersuchungen über Entlausung gemacht und bisher nur kurz mitgeteilt hat.[2] Die Versuche wurden in einer Kammer von 2 m Höhe, 2·5 m Länge und 2 m Tiefe (= 10 cbm) ausgeführt, die in einem Zimmer des Instituts aus Holzbohlen errichtet wurde. In ihrem Inneren waren an jeder Längsseite zweimal acht Heizelemente mit je 2 qm Heizfläche (= insgesamt 64 qm Heizfläche) aufgestellt, die mit dem unter 1 Atm. Druck stehenden Dampf der Zentralheizung gespeist wurden. Zum Versuch wurden 50 eng zusammengeschnürte Kollis, bestehend aus dem gesamten Lederzeug von 50 Infanteristen, oder ebensoviel Soldatenmäntel, Röcke und Hosen z. T. übereinander oder zu Bündeln geschnürt, aufgehangen, und die Heizkörper angestellt. Bei Chargierung mit Kollis von 15 bis 20° C Anfangstemperatur wiesen in den Seitenwänden eingefügte Thermometer bereits binnen einer Stunde 70° und mehr, nur in den untersten Schichten zwischen 60 und 70° auf. Auch Messungen mit Thermoelementen, die frei ins Innere ragten, ergaben nach dieser Zeit bereits gegen 70°. In der nächsten Stunde erfolgte ein weiterer Anstieg bis zum Beharrungszustand zwischen 80 und 90°. In die Objekte waren besonders an schwer zugänglichen Stellen, z. B. Spitzen von Stiefeln mit

[1] Rubner, Über die Permeabilität der Kleidungsstoffe. *Archiv für Hygiene*. Bd. XXIV.

[2] B. Heymann, a. a. O.



Tabelle IVa.

Praktische Versuche in einer Heißluftkammer (behufs Entlausung).

Heißluftkammer. 60—90°, ohne Luftbewegung	Unten	Mittlere Höhe		Oben	
	Mitte	Mitte	Seite	Mitte	Ecke
1. 3 Stunden: Maximalthermometer					
im Tornister		58	59		54
Schaftstiefel		58	56		54
Schnürstiefel		57	60		60
Helm		68	72		
freihängend		80			
zwischen den Sachen		63	67		
2. 4 Stunden: Maximalthermometer					
im Tornister			62	65	66
Schaftstiefel		60	64·5	58	
Schnürstiefel		61	57	67·5	
Helm		77	78	78	
freihängend		86			
zwischen den Sachen		66		75	
3. 5 Stunden:					
a) 1 klein. Bündel: Rock u. Hose					
Hosentasche (ganz innen) . . .		61·5			
Rockinnentasche		78			
Rockaußentasche		82			
Außenfläche		82			
b) 1 gr. Bdl.: Mnt., Rock, Hose.					
Hosentasche (ganz innen) . . .		54·5			
Rockaußentasche		53·5			
Manteltasche		75·0			
c) Freihängend: Mant., Rock, Hose					
Manteltasche		75			
Rockinnentasche		80			
Hosentasche		81			
Maximalth. freihäng. in der Mitte .		87			
4. 6 Stunden: Maximalthermometer					4½ Std.
im Tornister	62			69	67
Schaftstiefel	61·4		60	65	68·5
Schnürstiefel	62		68	69	70
Helm			80	80	81
freihängend		82			
zwischen den Sachen	62			64	
5. Ebenso: Maximalthermometer					
in Manteltasche l.			81·5		
„ r.			75 77·5		
Rockaußentasche			76·5 80		
Rockinnentäschchen, davon eins zugenäht!		80	56·5		
Hosentasche		81	80 82 r. 79 l.		
im Ärmel		75			
unter. Mantelsaum innen . .			70·5 75		
freihängend		86			



umgeschlagenen Schäften, Rockinnentaschen usw., Maximalthermometer und Thermoelemente eingebracht. Über die Einzelheiten sowie die Ergebnisse gibt die Tabelle IVa Auskunft. Es zeigte sich, daß nach einer Betriebsdauer von 6 Stunden, wie sie vom Kriegsministerium für die Entlausungsanstalten in Aussicht genommen war, an sämtlichen Stellen mindestens 60° erreicht waren, mit einziger Ausnahme eines zufällig zugenäht gewesenen Rockinnentäschchens, in dem das durch einen engen Schlitz eingeführte Maximalthermometer nur 56·5° zeigte. Daß aber diese Temperaturgrade bereits lange genug bestanden, um die Abtötung von Läusen und Nissen zu bewirken, bewiesen andere Versuche, in denen die Erhitzung nur 3 bis 5 Stunden fortgeführt wurde. Schon nach 3 Stunden waren auch an den ungünstigsten Stellen, in den Stiefelspitzen und Taschen, mindestens 54° erreicht. Auf Grund dieser Beobachtungen empfahl Heymann unter der Maßgabe einer 5- bis 6stündigen Erhitzung auf 80 bis 90° das Heißluftkammerverfahren, natürlich in Anlagen von weniger primitiver Konstruktion als die eilig aufgeführte Versuchskammer. Auch wies er, im Hinblick auf einige vorläufige Versuche, darauf hin, daß Luftbewegung die Einwirkung der Hitze begünstige, und daher unter Umständen die Einstellung von Zirkulatoren in die Kammer in Frage kommen könne.

Zur genaueren Bestimmung der Eindringungsgeschwindigkeit in die praktisch vorkommenden Gegenstände habe ich zunächst einige Versuche in dem S. 333 beschriebenen kleinen Apparat angestellt und absichtlich Objekte gewählt, die erfahrungsgemäß dem Eintritt warmer Luft besondere Schwierigkeiten bereiten, nämlich Taschen (aus einfachem und doppeltem feldgrauen Tuch) und Schuhe.

Die Ergebnisse sind in Tab. IVb zusammengestellt. Danach scheint die Durchhitzung der Taschen und im Tornister in bewegter Luft etwas begünstigt worden zu sein. Jedoch darf man dieser geringen Beschleunigung praktisch keine große Bedeutung beilegen; denn sie läßt sich zwanglos auch durch Bildung eines „offenen Ganges" erklären, der trotz möglichst sorgfältiger Abdichtung an irgendeiner Stelle vorhanden gewesen sein kann. Ein einziger solcher Spalt vermag zweifellos bei den praktisch vorliegenden Objekten einen feinporigen Körper in bezug auf sein Verhalten zur Luftbewegung zu einem grobporigen zu machen. Wahrscheinlich liegt hierin auch die Ursache für die ganz auffällig kurze Eindringungszeit, die, wie schon eingangs erwähnt, Rautmann an einer gerollten Cambrikbinde im Vondranapparat beobachtet hat. Bei möglichst genauer Nachahmung seines Versuchs, allerdings mit sorgfältiger Abdichtung der Eintrittsstelle für das zentrale Thermometer, konnte ich keine Verkürzung der Eindringungszeit in bewegter Luft beobachten: in Ruhe wie



Tabelle IVb. Praktische Versuche in Heißluftapparaten.

Testobjekte	Die Schranktemperatur wurde im Innern der Objekte erreicht				Desinfektions-apparat	Temperatur in Grad
	in ruhender Luft	in bewegter Luft von				
		etwa 10—20 cm pr. Sek.	1 m pr. Sek.	1·3 m pr. Sek.		
Tasche aus einfachem feldgrauen Tuch	15 Min.	—	—	10 Min.	Kleiner Versuchskasten	100
Tasche aus doppeltem feldgrauen Tuch	20 „	—	—	17 „	„	100
Militärschnürschuh offen	nach 2 Stdn. 87°	—	—	n. 2 Stdn. 92°	„	100
Infanteriestiefel gerollt	150 Min.	—	—	150 Min.	„	100
Infanteriestiefel nicht gerollt	150 „	—	110 Min.	—	Großer Heißluftapparat	100
Hängende Kleidungsstücke (Rock, darüber Mantel u. Hose, Rock nicht zugeknöpft)	—	50 Min.	—	—	„	120—130
Innere Rocktasche	65 Min.	60 „	—	—	„	—
—	—	60 „	—	—	„	—
Ebenso, Rock zugeknöpft	—	—	—	—	„	—
Innere Rocktasche	$2^{1}/_{4}$ Stde.	—	$1^{1}/_{4}$ Stde.	—	„	—
Äußere Manteltasche	$1^{1}/_{4}$ „	—	30 Min.	—	„	—
Rock und Hosen gespreizt Futter	0 Min.	—	0 Min.	—	„	100
Tornisterdeckel geschlossen	45 „	40 Min.	—	—	„	120—130
—	—	50 „	—	—	„	100
Tornisterdeckel offen	35 Min.	—	10 Min.	—	„	100
Helm innen	35 „	—	20 „	—	„	100
Cambrikbinde (Rolle 10 cm hoch, 9·5 cm Durchmesser)	n. $2^{1}/_{2}$ Stdn. 92°	—	n. $2^{1}/_{2}$ Stdn. 93°	—	Kleiner Versuchskasten	100
Federkissen (zusammengeschnürt)	n. $3^{3}/_{4}$ „ 62°	—	n. 3 „ 55°	—	Großer Heißluftapparat	120—130
Stiefel gerollt	n. 3 Stdn. 95°	n. 3 Stdn. 89°	—	—	„	100
Hosentasche zugenäht	n. 3 „ 84°	n. 3 „ 90°	—	—	mit eingestellt.	—
Rocktasche zugenäht	n. 3 „ 95°	n. 3 „ 90°	—	—	Flügelzirkulator	—

in Bewegung waren bei einer Schranktemperatur von 100° nach $2^1/_2$ Stunden erst 92 bis 93° erreicht.

Sehr ungünstig fielen die Versuche an Schuhen aus. Bei einem Infanteriestiefel, dessen Schaft umgeschlagen war, wie es in der Praxis leicht vorkommen kann, zeigte ein in die Spitze eingebrachtes Thermometer und Thermoelement erst nach $2^1/_2$ Stunden die Außentemperatur von 100°, und zwar in ruhiger wie in bewegter Luft. Aber auch bei einem offen aufgehängten Militärschnürschuh hatte die Luftbewegung kaum einen Effekt: Nach 2 Stunden waren in der Spitze in ruhender Luft erst 87, in bewegter Luft nur 5° mehr erreicht. Daß sich die Spitze des Schnürschuhs ceteris paribus langsamer erwärmte als die des Schaftstiefels, erklärt sich aus der starken, gut wärmeleitenden Benagelung des letzteren.

Um auch größere Objekte prüfen zu können, wurden ferner in einem kubischen Apparat von 80 × 80 × 128 cm Innenraum Versuche vorgenommen. Seine Erwärmung erfolgte durch sechs elektrische Heizplatten am Boden und konnte durch Ein- und Ausschalten einzelner Platten leicht reguliert werden. Vor der strahlenden Wärme wurden die Objekte durch auf die Heizkörper aufgelegte Asbestplatten, bzw. ein (unten beschriebenes) Siebblech geshützt.

In der Decke sowohl wie am Boden des Kastens befand sich je eine Öffnung von 16 cm Durchmesser. Aus der oberen konnte mittels eines darüber befindlichen, elektrisch betriebenen Zentrifugalventilators die Kastenluft angesogen und in einem außen laufenden Rohr durch die untere Öffnung dem Kasten wieder zugeführt werden. Zur Verhütung allzu starker Abkühlung der zirkulierenden Heißluft war das Verbindungsrohr gut isoliert und durch einen, mittels kleinen Kessels heizbaren, Dampfheizkörper hindurchgeführt.

Die am Einstrom maximal erreichbare Luftgeschwindigkeit betrug 10 m pro Sekunde. Verteilte man die einströmende Luft mittels eines 10 cm über dem Boden aufgelegten Siebbleches auf den ganzen Kastenquerschnitt, so berechnete sich die durchschnittliche Geschwindigkeit im Innenraum auf 10 bis 20 cm. Nahm man das Verteilungsblech fort, so ergab sich axial zwischen Ein- und Ausstrom eine Durchschnittsgeschwindigkeit von über 1 m pro Sekunde. In den Ecken war mit und ohne Verteilungsblech die Geschwindigkeit gleich Null.

In den Kasten wurde ein gefütterter Tuchrock eingehängt, darüber ein dicker Mantel und ein Paar Tuchbeinkleider. In die innerste Rock-, bzw. äußere Manteltasche wurde ein Maximalthermometer und ein Thermoelement eingelegt.



Die Kastentemperatur wurde zunächst, nach Rautmanns Vorgang, auf der erheblichen Höhe von 120 bis 130°, später auf 100° gehalten.

Die Ergebnisse sind in Tab. IVa zusammengestellt. Für ruhende Luft weisen sie eine gewisse Regellosigkeit auf, die uns zeigt, daß die Eindringungsdauer vielfach von zufälligen Faktoren, insbesondere Faltenbildungen in den Objekten, abhängt. So erhielt ich im nicht zugeknöpften Rock eine Eindringungszeit von 65 Minuten, in dem darüber, also doch günstiger gelegenen Mantel 75 Minuten und in dem zugeknöpften Rock ceteris paribus die unverhältnismäßig starke Verzögerung bis auf $2^1/_4$ Stunde.

Schwache Luftbewegung hatte, wie vorauszusehen, kaum einen Effekt. Dagegen ergaben die Versuche mit dem stärkeren Strome Beschleunigungen bis auf weniger als die halbe Zeit und schienen für den praktischen Wert der Luftbewegung zu sprechen.

Allein diese günstige Beurteilung erfuhr eine erhebliche Abschwächung, als ich versuchte, der ruhenden Heißluft durch geeignete Aufhängung der Objekte den Eintritt in deren innere Partien zu erleichtern. Dies geschah in der Weise, daß ich in die Ärmel und Beinkleider je zwei kreisförmige federnde Stahlschienen steckte; Röcke und Mäntel über Bügel hängte, welche die Brust- und Rückenfläche voneinander abhielten; die Taschen nach außen kehrte, die Kragen hochschlug u. ä. m. Alsdann stieg die Temperatur in den inneren Kleiderteilen genau so schnell an wie die Kastentemperatur: Die Eindringungszeit wurde gleich Null. Wir können somit, selbst unter Berücksichtigung besonders ungünstiger Stellen, die Eindringungszeit der ruhenden Heißluft in richtig chargierte Röcke, Mäntel und Beinkleider auf 30 bis 60 Minuten bemessen. Mehr aber leistet bei diesen Objekten auch die bewegte Luft nicht.

Daß die Art der Chargierung auch bei manchen anderen Gegenständen eine Rolle spielen wird, ist selbstverständlich. So ergaben geschlossene Tornister 45 bis 50 Minuten Eindringungszeit, offene 35, in Wind von 1 m Geschwindigkeit sogar nur 10 Minuten.

Nur bei den Stiefeln ist durch die Art der Aufhängung keine günstigere Wirkung bis in die Spitzen hinein zu erzielen. Dies haben unsere früheren Versuche in dem kleinen Apparat so sicher ergeben, daß wir ihre Wiederholung in dem großen Kasten nicht für erforderlich hielten.

Noch viel ungünstigere Ergebnisse hatten endlich Versuche mit einem zusammengeschnürten Federkissen, das ich, im Hinblick auf Rautmanns Empfehlung der trockenen bewegten Heißluft für die allgemeine Desinfektionspraxis, schließlich noch geprüft habe: In seinem Inneren waren in ruhender Luft von 120 bis 130° nach $3^3/_4$ Stunden erst 62° und auch in bewegter nach 3 Stunden nur 55° erreicht.



Im Anschluß an diese Beobachtungen habe ich ferner auch versucht, die umständliche Luftzirkulation mittels des Zentrifugalventilators durch einen einfachen, in den Innenraum des Apparats eingestellten Flügelzirkulator zu ersetzen. Wie die Tabelle zeigt, hatte dieser Versuch ein negatives Ergebnis.

Versuche mit dem Vondranschen Apparat.

Um ein endgültiges Urteil über das von Rautmann empfohlene Verfahren zu gewinnen, habe ich schließlich noch Versuche in einem von Herrn Ingenieur Vondran-Halle freundlichst zur Verfügung gestellten „Sanierungsapparat" angestellt. Derselbe bestand aus dem $100 \times 47 \times 47$ cm großen, eisernen Kasten A (Fig. 4), dem Mantelofen B, von dem

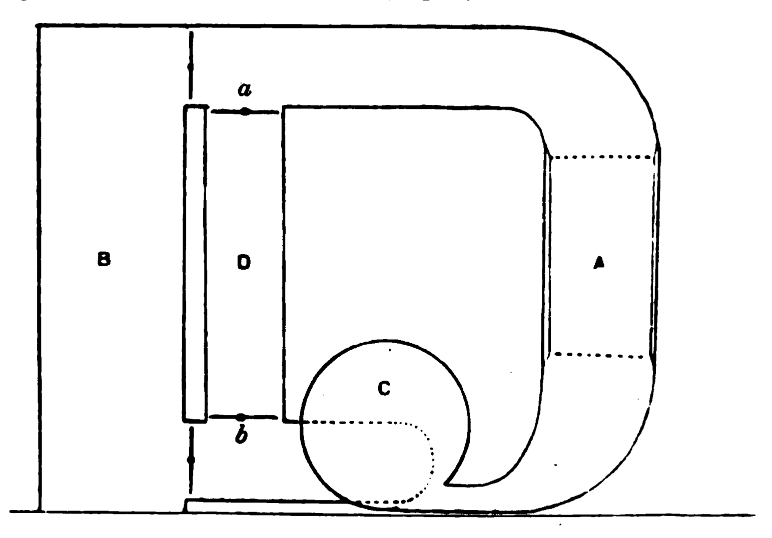


Fig. 4.

die warme Luft mittels des elektrisch betriebenen Ventilators C in den Desinfektionsraum A getrieben wurde. Das Rohr D mit den Drosselklappen a und b diente zur Temperaturregulierung durch Ein- und Ausschaltung des Ofens. Die Versuche wurden bei 80 und 100° C angestellt. Die in den Desinfektionsraum getriebene Heißluft wurde durch oben und unten eingesetzte Siebplatten annähernd gleichmäßig über den ganzen Querschnitt verteilt, hatte maximal eine Geschwindigkeit von etwa 1·6 m pro Sekunde, erlitt aber bei den verschiedenen Stellungen der Drosselklappen nicht unwesentliche Verlangsamung. Um auch bei geringer Schrankfüllung das Ausweichen der Luft neben den Objekten zu verhüten, hat Herr Vondran neuerdings einen Leinwandsack konstruiert, der sich mittels Rahmen oben und unten in den Kasten einfügen und durch Zugschnüre dicht um die Desinfektionsobjekte herumlegen läßt.

In den Schrank wurden je zwei Militärröcke und -hosen, die über Bügel gehängt waren, sowie ein Infanterie-Schaftstiefel und -Schnürschuh, ein Tornister, Brotbeutel und Helm eingebracht, so daß der Innenraum fast ganz ausgefüllt war. In sämtliche Objekte wurden, besonders an schwer zugänglichen Stellen (Taschen), Maximalthermometer eingesteckt. Ferner brachte ich in die Naht einer Rocktasche, in eine offene und eine zugenähte Hosentasche und in eine Stiefelspitze je ein Thermoelement.

Die Ergebnisse (vgl. Tab. V) sind je nach den Objekten verschieden:

Tabelle V.

Versuche im Vondranschen Apparat.

Versuchsobjekte	I. Schrank-temperatur 100°, ohne Leinwandhülle	II. Schrank-temperatur 80°, ohne Leinwandhülle	III. Schrank-temperatur 80°, mit Leinwandhülle
Rocktasche (Naht)	45 Min.	—	—
Hosentasche, zugenäht	10 „	0 Min.	—
„ , nicht zugenäht	—	—	30 Min.
Stiefelspitze	2 Stdn. 10 Min.	2 Stdn. 10 Min.	2 Stdn.
Fußlappen (gerollt)	—	2 Stdn.	2 „
Tornister	30 Min.	—	—

In Kleidungsstücken kann, offenbar je nach dem zufälligen Vorhandensein gröberer Gänge durch Faltenbildung, zwar an einzelnen Stellen eine Beschleunigung des Wärmeeintritts gegenüber ruhender Luft erfolgen, an anderen aber ganz ausbleiben. So betrug z. B. in Versuch I und II die Eindringungszeit in die zugenähte Hosentasche nur wenige Minuten, dagegen in einer nicht zugenähten Hosentasche bei Versuch III, in welchem die sonst ganz ebenso angeordneten Sachen sogar durch den oben beschriebenen Sack noch zusammengehalten waren, 30 Minuten. Schwer zugängliche Stellen aber sind es gerade, auf die bei der Entlausung alles ankommt. Wie bekannt, suchen die Läuse zur Eiablage mit Vorliebe die spaltförmig engen Räume an und in Nähten, an den Hosenträgern z. B. die Innenfläche der Lederröllchen, u. ä. m. auf. Für die Durchhitzung solcher Stellen bietet die bewegte Luft gegenüber der unbewegten keine größere Sicherheit. Um sicher zu gehen, würden auch in ihr für hängende Kleidungsstücke (Röcke, Mäntel, Hosen) in der Praxis mindestens $^3/_4$ bis 1 Stunde Eindringungszeit zu fordern sein. Diese Zeit genügt aber für die genannten Objekte bei geeigneter Chargierung auch in ruhender Luft.



In (geschlossenen, leeren) Tornistern bot der Vondranapparat gleichfalls kaum einen Vorteil: Die Eindringungsdauer betrug in ihm 30, in ruhender Luft 35 bis 40 Minuten.

Gar keine Verkürzung der Eindringungszeit aber erreichten wir auch im Sanierungsapparat in den Stiefelspitzen. Wie bei allen früheren Versuchen betrug die Eindringungszeit hier mindestens 2 Stunden, und zwar bei jeder Art der Aufhängung. Erst durch komplizierte, daraufhin von Herrn Vondran konstruierte Aufsteckrohre mit oberer Öffnung, durch welche die Heißluft bis in die Spitzen hineingetrieben werden konnte, ließ sich eine Beschleunigung bis zu wenigen Minuten erzielen. Ob sich indes derartige Vorrichtungen für den Großbetrieb eignen, scheint sehr zweifelhaft. Ohne sie muß aber in der Praxis die Eindringungszeit auf mindestens $2^1/_2$ bis 3 Stunden angesetzt werden.

Ebenso große Schwierigkeiten wie das Schuhwerk bot noch ein anderes Objekt der militärischen Ausrüstung, das namentlich auch in Kriegsgefangenenlagern eine große Rolle spielt: zu einem dichten Bündel zusammengeschnürte Fußlappen. Hier dauerte die Eindringungszeit gleichfalls stets mindestens 2 Stunden und ließ sich durch Verwendung der von Vondran empfohlenen Leinwandhülle nicht herabsetzen. Vergleichsversuche mit strömendem Wasserdampf ergaben eine momentane Durchdringung auch dieses Objekts.

Auf Grund dieser Versuche müssen wir unser Urteil über den Vondranapparat dahin zusammenfassen, daß in ihm nur an günstig gelegenen Stellen eine Verkürzung der Eindringungszeit eintritt, an anderen ausbleibt. Zur sicheren Erzielung der gewünschten Temperatur an allen Stellen ist daher bei seiner Verwendung die Eindringungszeit ebenso lang zu normieren, wie bei den Verfahren mit ruhender Heißluft, d. h. 3 Stunden. Die einzigen Vorteile des Vondranapparats kann man darin erblicken, daß er 1. die Austrocknung feuchter Objekte beschleunigt und damit ihrer Schädigung beim Anstieg der Hitze auf eine kritische Höhe vorbeugt, und 2. die warme Luft gleichmäßiger nicht etwa in den Objekten, wohl aber im Desinfektionsraum verteilt, so daß die Temperaturunterschiede zwischen dem oberen und unteren Teil ausgeglichen werden. Beides können wir aber auch in gewöhnlichen Heißluftkammern dadurch erzielen, daß wir in ihnen Zirkulatoren aufstellen und, zunächst mit einem offenen Abzugsrohr, andauernd laufen lassen. So ausgestattete Kammern stellen aber ein ungleich einfacheres und billigeres Mittel zur Massenentlausung dar. Kostet doch ein Vondranapparat für die Sachen von nur 50 Mann 11000 M., eine Heißluftkammer von gleicher Leistungsfähigkeit kaum den 4. bis 5. Teil. Dabei muß noch berücksichtigt werden, daß diese teuren



Apparate ausschließlich der Läusebekämpfung dienen können, somit ihre Rolle mit Beendigung des Krieges so gut wie ausgespielt haben. Denn ihre Verwendung für die allgemeine Desinfektion scheint uns, im Gegensatz zu Rautmann, ausgeschlossen. Wollte man den Apparat auch zur Abtötung von pathogenen Bakterien benutzen, so müßte man, wie unsere Versuche ergeben haben, die Desinfektionsdauer noch um etwa 2 Stunden verlängern. Damit aber kommen wir zu Betriebszeiten, wie sie in der allgemeinen Desinfektionspraxis undurchführbar und höchstens für besondere Objekte im Interesse ihrer Schonung angängig sind. Es ist nicht anzunehmen, daß in den größeren, im Gebrauch befindlichen Vondranapparaten mit vielleicht schnellerer Luftbewegung die Verhältnisse prinzipiell anders und günstiger liegen werden als in meinem Versuchsmodell.

Überblicken wir noch einmal die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen, so lassen sie sich in folgende Schlußsätze zusammenfassen:

1. Ruhende trockene Heißluft von 110° tötet bei einer Einwirkungsdauer von 1 Stunde alle in der Desinfektionspraxis in Betracht kommenden Krankheitskeime ab. Zur Abtötung von Staphylokokken sind 2 Stunden erforderlich, zur Abtötung von Milzbrandsporen die gleiche Zeit bei 120°. Eine Steigerung der Temperatur über 110° behufs Abkürzung der Abtötungszeit ist wegen der Gefahr der Schädigung der Objekte praktisch ausgeschlossen.

2. Bewegte trockene Heißluft führt bei freiliegenden Bakterien keine Verkürzung der Abtötungsdauer herbei.

3. Ruhende Heißluft erhitzt die Objekte erheblich langsamer als Dampf von gleicher Temperatur, grobporige Objekte etwas schneller als feinporige.

4. Bewegte Heißluft von 1·3 bis 1·8 *m* pro Sekunde verkürzt die Eindringungszeit nur bei grobporigen Objekten. Kommt dies ausnahmsweise auch bei feinporigen Objekten zur Beobachtung, so liegt stets der Verdacht vor, daß die Beschleunigung durch gröbere Gänge bedingt ist. Solche gelegentliche Ergebnisse sind daher kein Beweis für die Überlegenheit der bewegten Heißluft über der ruhenden und können gegenteilige Befunde nicht entkräften.

5. Kleiderstoffe werden in trockener Heißluft sehr langsam durchhitzt. Luftbewegung hat bei ihnen keinen beschleunigenden Einfluß.

6. In ruhender Heißluft beträgt die Eindringungszeit an leicht zugänglichen Bekleidungsstücken und Ausrüstungsgegenständen höchstens $^3/_4$,



in Stiefeln $2^1/_2$ Stunden. Als gesamte Betriebsdauer sind daher in praxi etwa 4 Stunden anzusetzen.

7. Bewegte Heißluft bietet für die Erhitzung schwer zugänglicher Stellen keine größere Sicherheit wie ruhende; ihre Eindringungszeit muß daher ebenso lang wie bei letzterer angesetzt werden. Für alle nicht dampfempfindlichen Objekte ist an der Desinfektion mit strömendem Wasserdampf unbedingt festzuhalten.

8. Der Vondranapparat beansprucht, selbst bei günstiger Chargierung, zur vollen Sicherung seiner Wirkung dieselbe Eindringungszeit wie die Apparate mit ruhender Heißluft und bietet kaum nennenswerte Vorteile. Diesen stehen die überaus hohen Anschaffungskosten und seine ausschließliche Verwendbarkeit zur Entlausung, nicht aber zur Desinfektion, gegenüber. Zur Massenentlausung stellen geeignet gebaute und mit Zirkulatoren ausgestattete Heißluftkammern ein ungleich billigeres und einfacheres Verfahren dar.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch".]
(Abteilungsvorsteher: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Neufeld.)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera.

Von

Dr. R. Weber,
Hilfsarbeiter am Institut.

Die nachstehenden Untersuchungen, die auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Geheimrat Neufeld ausgeführt worden sind, bezwecken, einige Fragen bezüglich des Impfschutzes gegen Typhus und Cholera, soweit dieselben der experimentellen Prüfung zugänglich sind, zu klären.

In den einzelnen Abschnitten soll auf einschlägige Veröffentlichungen anderer Autoren hingewiesen, eine eingehende Übersicht über die Literatur jedoch nicht gegeben werden, da mehrere zusammenfassende Arbeiten über den Gegenstand in neuerer Zeit erschienen sind. Es sei vor allem auf die reichhaltige und objektive Arbeit von Friedberger[1] verwiesen, ferner auf die zusammenfassenden Artikel von Besredka[2], von Gay[3] und von Fornet[4] sowie auf die kritische Übersicht, die Bessau[5] kürzlich gegeben hat. Mit Recht betont Bessau, daß gerade auf diesem Gebiet auffallend häufig weitgehende praktische Folgerungen aus einem Beobachtungsmaterial gezogen worden sind, das einer ernstlichen Prüfung gar nicht Stand hält, und daß insbesondere bei den Urteilen über die neueren Immunisierungsverfahren in der Regel die quantitativen Verhältnisse nicht berücksichtigt worden sind.

---

[1] Im *Handbuch* von Kraus-Levaditi. Bd. I. 1908.
[2] *Bulletin Pasteur.* 1913, 665.
[3] Weichardts *Jahresbericht.* 1913.
[4] Kolle-Wassermanns *Handbuch.* II. Aufl. Bd. IV.
[5] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. Nr. 7.



Unsere Beobachtungen beziehen sich zum größten Teil auf die aktive Immunisierung von Meerschweinchen; viele Fragen bezüglich der quantitativen und zeitlichen Verhältnisse der Immunität lassen sich überhaupt nur durch Versuche mit aktiver Immunisierung klären, da die Menge der im Blut auftretenden Antistoffe und die zeitlichen Veränderungen des Antikörpergehaltes nach vielfachen Erfahrungen (vgl. auch die jüngst von Ungermann gemachten Mitteilungen) dem Immunitätsgrad des betreffenden Tieres nicht zu entsprechen brauchen: Andererseits bieten die serologischen Untersuchungen natürlich den großen Vorteil, daß sie über das Verhalten des Menschen bei der Schutzimpfung Aufschluß geben, insbesondere gibt die Titrierung der Sera im Pfeifferschen Versuch den zuverlässigsten Maßstab für die spezifischen Reaktionen des menschlichen Körpers; diese Methode und die Beobachtung der aktiven Immunität müssen sich gegenseitig ergänzen. Auch wir haben in einer Untersuchungsreihe die Sera von zahlreichen schutzgeimpften Menschen auf ihren Antikörpergehalt untersucht; ferner wurden über die nach verschiedenen Impfstoffen bei Menschen auftretenden Reaktionen einige Beobachtungen gemacht, die von den geltenden Anschauungen abweichen.

1. Über einige quantitative und zeitliche Verhältnisse bei der aktiven Immunisierung.

Der erste Versuch, der — ausschließlich der interkurrent eingegangenen und der Kontrollen — 148 Tiere umfaßt, betrifft zunächst die quantitativen Verhältnisse des Impfschutzes bei der Typhusimmunisierung, d. h. die Frage, ob größere Dosen bei der Vorbehandlung einen entsprechend sichereren Schutz geben als kleinere, und welche Grenzen etwa nach oben und unten dabei erkennbar sind; sodann den zeitlichen Verlauf, d. h. die Frage, von wann ab die Immunität nachweisbar ist, wann sie ihren Höhepunkt erreicht und wann sie erlischt. Der Versuch gibt auf beide Fragen insofern keine erschöpfende Antwort, als die Grenzen in beiden Fällen nicht festgelegt wurden; er gibt aber doch bestimmte Anhaltspunkte für die Frage der Dosierung des Impfstoffes und für die Beurteilung des zeitlichen Verlaufes der Immunität und bildet gewissermaßen die Grundlage für die experimentelle Bearbeitung der weiteren Fragen. Es ist ohne weiteres klar, daß, wenn z. B. zwei verschiedene Typhusstämme bezüglich ihrer immunisierenden Fähigkeit miteinander verglichen werden sollen, es zweckmäßig ist, vorher zu wissen, bis zu welcher Dosis herab etwa ein gut immunisierender Stamm zu schützen pflegt, und zu welchem Zeitpunkt die Nachprüfung die besten Resultate ergibt.



Zur Vorbehandlung benutzten wir 7 verschiedene Dosen, von 1·5 Öse abgetöteter Typhuskultur bis herab zu 0·0015, also der 1000fach kleineren Menge; die Zeit zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung wurde ebenfalls 7mal abgestuft, von 1 bis 7 Wochen.

Wir gingen dabei nicht etwa so vor, daß wir alle unsere Tiere gleichzeitig mit den verschiedenen Mengen der abgetöteten Kultur injizierten und nun jede Woche einen Teil der Tiere mit lebender Kultur nachspritzten, sondern es wurden 7 Wochen hindurch an einem bestimmten Wochentage jedesmal 28 Meerschweinchen (4 mit jeder Dosis) vorbehandelt und in der 8. Woche sämtlich gleichzeitig infiziert. Unserer Ansicht nach ist man nur auf diese Weise sicher, daß die Tiere wirklich einer gleich schweren Infektion ausgesetzt worden sind.

Die Immunisierung geschah, wie in allen folgenden Versuchen, durch subkutane Injektion an der Brust; wir benutzten dazu im ersten Versuch den Typhusstamm 4, der sich bereits früher als gut immunisierend erwiesen hatte. Der Impfstoff war in jedem Fall frisch, meist 24 Stunden, bisweilen wenige Tage vor der Einspritzung durch Erhitzen auf 54° im Wasserbad hergestellt und nicht mit Karbol versetzt. Die Nachprüfung geschah intraperitoneal mit einer Öse des Typhus 58, wie die Kontrollen zeigen, etwa der 4fachen tödlichen Dosis.

Leider sind in diesem wie in manchem der folgenden Versuche ziemlich viele Tiere interkurrent eingegangen. Gegen einen Zusammenhang der Todesfälle mit der Vorbehandlung spricht, daß sie im allgemeinen nach kleinen und großen Dosen gleich häufig auftraten, ferner der Befund von Stallseuchen (insbesondere der bekannten schleichenden Pneumokokkeninfektion der serösen Höhlen) bei einer Anzahl näher untersuchter Tiere, deren Auftreten wohl durch die zeitweise recht schlechten Futterverhältnisse begünstigt wurde (s. Tabelle I).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs des Impfschutzes zeigt die Tabelle, daß nach einer Woche der Schutz noch recht gering ist, und daß die Ergebnisse zu dieser Zeit unsicher und unregelmäßig sind; offenbar spielen hier individuelle Unterschiede eine besonders große Rolle. Ein so früher Zeitpunkt ist also bei derartigen Versuchen durchaus ungeeignet zur Nachprüfung. Der Schutz steigt alsdann schnell und erreicht etwa in der 5. Woche den Höhepunkt, auf dem er mindestens bis zur 7. Woche bleibt. Weiter hinaus wurde der Versuch nicht fortgesetzt. Rechnen wir alle Tiere zusammen, so sind von den 68 in der 5. bis 7. Woche nachgeprüften nur 12 = 17·8 Prozent eingegangen, von den 80 nach 1 bis 4 Wochen geprüften dagegen 45 = 56 Prozent.



Tabelle I.

Versuch 1 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist vom Stamm Ty. 4 durch Erhitzen auf 54° hergestellt und wird frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Vorbehandelt vom 16. IX. bis 28. X. 1915.

Nachgeprüft am 4. XI. 1915 mit je 1 Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug:																				
	7 Wochen			6 Wochen			5 Wochen			4 Wochen			3 Wochen			2 Wochen			1 Woche		
	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Erfolg	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Erfolg	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Erfolg	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Erfolg	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Erfolg	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Erfolg	Anfangs-gewicht g	End-gewicht g	Erfolg
1·5	225	257	0	265	317	0	320	347	0	212	225	0	205	217	0	155	175	0	180	185	+
	250	280	0	270	320	0	235	250	0	195	260	0				170	177	0	330	305	0
				260	345	0	235	275	0							220	230	0	280	270	$+^2$
							255	280	0										300	275	0
0·5	205	215	0	180	272	0	245	252	0	205	270	0	—	180	+	240	275	0	130	125	+
	285	279	0	295	385	0	265	325	0				195	200	+	180	205	+	180	172	+
				160	230	0	215	245	0							240	245	0	150	152	+
				235	277	0										170	202	+			
0·15	240	240	0	200	255	0	290	330	0	167	232	0	200	225	+	220	230	0	270	207	+
	250	265	0	135	170	0	240	285	+	237	305	0	220	222	0	230	270	0	150	142	+
	245	275	0	210	250	0	220	255	0							220	250	0	160	160	+
	240	270	0				235	280	0										230	217	0
0·05	220	232	0	270	297	0	270	320	0	202	232	0	195	200	0	250	250	0	250	237	0
	290	310	0	195	232	+	190	290	0				200	215	0	—	182	+	210	175	0
	195	237	+	150	225	0	245	305	0				205	205	0	175	225	0	210	197	+
	215	232	+	175	240	0	265	355	0										350	310	0
0·015	265	325	0	165	215	+	265	332	0	285	270	+	170	175	0	180	217	+	180	270	+
	205	285	0	235	267	+	210	225	0	182	252	+	165	180	+	180	190	+	230	217	+
				185	252	+	245	290	0				195	202	+	170	217	0	180	187	+
				280	332	+							240	242	+				220	185	+
0·005	230	280	0	210	312	+	220	200	0	180	200	+	270	275	+	240	250	+	220	195	+
	230	285	0	160	200	+	300	295	0	210	272	0				200	222	+	260	230	0
	245	295	0	250	270	0	250	267	0	190	205	0				180	195	+	330	270	0
							255	295	0	170	195	+				180	217	+			
0·0015	230	295	0	265	285	0	225	210	0	200	215	+	245	262	+	225	230	+	320	285	0
				225	305	+	300	340	0	232	250	+	200	205	+	265	262	+	220	212	+
				165	260	+	265	302	0				155	155	+	250	300	+	230	232	+
							325	305	0				220	230	+				200	187	+

+ = tot (an Typhus) nach 24 Stunden

$+^2$ = tot (an Typhus) nach 48 Stunden

0 = überlebt.

Virulenzprüfung.

1 Öse	1/2 Öse	1/4 Öse	1/8 Öse	1/16 Öse
227 g +	217 g +	235 g +	232 g 0	225 g 0

Ergebnis: (tot nach 24 Stunden).

Ösen	7 Woch.	6 Woch.	5 Woch.	4 Woch.	3 Woch.	2 Woch.	1 Woche	Zus.
1·5	2—0	3—0	4—0	2—0	1—0	3—0	4—1	19—1
0·5	2—0	4—0	3—0	1—0	2—2	4—2	3—3	19—7
0·15	4—0	3—0	4—1	2—0	2—1	3—0	4—3	22—5
0·05	4—2	4—1	4—0	1—0	3—0	3—1	4—1	23—5
0·015	2—0	4—4	3—0	2—2	4—3	3—2	4—4	22—15
0·005	3—0	3—2	4—0	4—2	1—1	4—4	3—1	22—10
0·0015	1—0	3—2	4—0	2—2	4—4	3—3	4—3	21—14
Zus.	18—2	24—9	26—1	14—6	17—11	23—12	26—16	
	68—12 = 17·8 %			80—45 = 56 %				

2—0 bedeutet: 2 Versuchstiere, davon keins gestorben.

Ebenso eindeutig ist der Versuch bezüglich der quantitativen Verhältnisse: je größer die Dosis der Vorbehandlung (Grenze — 1 1/2 Ösen), um so sicherer die Schutzwirkung. Da die Immunität, wie wir soeben sahen, recht langsam ansteigt, so ist sie nach Vorbehandlung mit größeren Dosen früher nachweisbar als bei kleineren; bei den letzteren tritt der Schutz anscheinend viel langsamer ein, d. h. er erreicht später den Schwellenwert, oberhalb dessen er durch die gewählte Art der Prüfung erst nachweisbar wird. So war bei unserem Versuch nach Vorbehandlung mit 1 1/2 Ösen schon in der 2. Woche ein vollständiger, bei den kleineren Dosen dagegen meist erst von der 4. Woche an ein einigermaßen sicherer Schutz erkennbar.

Ein ähnliches Verhalten ist bei Versuchen mit aktiver Immunisierung auch sonst vielfach beobachtet worden, sobald auf den zeitlichen Verlauf genauer geachtet wurde. Sehr lehrreiche Beispiele dafür hat schon Löffler in seiner Arbeit über die Immunität bei Mäuseseptikämie(Rotlauf-)bazillen gegeben. Er fand, daß gegen diese Bakterien immunisierte Kaninchen bereits vom 7. Tage an gegen eine subkutane Impfung (am Ohr), dagegen erst nach etwa 23 Tagen gegen Nachimpfung der Hornhaut geschützt waren, die Immunität der Kornea scheint also später einzutreten. „Es ist merkwürdig," sagt Löffler, „daß ein Organ früher immun wird als ein anderes." In Wirklichkeit ist bei diesem Versuch wohl zweifellos nicht der Ort, sondern die Schwere der Infektion ausschlaggebend; die Infektion von der Hornhaut ist für das vorbehandelte Kaninchen schwerer zu über-

winden, als die subkutane Einspritzung, und zwar wahrscheinlich deshalb, weil hier nur ein geringerer Bruchteil der im Blut vorhandenen Antikörper rechtzeitig zur Wirkung kommt, als bei subkutaner Infektion. Würde man in einem solchen Fall zur subkutanen Nachprüfung eine viel größere Dosis oder eine viel virulentere Kultur verwenden, so würde man gewiß auch bei dieser Applikation die Immunität erst zu einem späteren Zeitpunkt feststellen. Hätte Löffler sich mit der ersten Nachprüfung begnügt, oder würde man zu einem solchen Versuch Kaninchen nehmen, die weniger hoch immunisiert sind, so ergibt sich leicht die falsche Schlußfolgerung: die subkutane Immunisierung schützt nicht gegen Infektion von der Hornhaut aus, während es richtig heißen muß: die quantitativen und (daher scheinbar die zeitlichen) Verhältnisse für die Antikörperwirkung sind in der Hornhaut andere, und zwar weniger günstige als z. B. im subkutanen Gewebe.

Es bedarf keiner näheren Ausführung, daß dieselben Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden müssen, bevor man, wie es heute so vielfach geschieht, die Behauptung aufstellt, die natürliche Infektion des Menschen mit Cholera und Typhus sei so völlig verschieden von der experimentellen Infektion unserer Meerschweinchen, daß auch die Vorgänge der Immunität in beiden Fällen grundsätzlich verschieden sein müßten. So wenig man natürlich ausschließen kann, daß grundsätzliche Unterschiede solcher Art vielleicht einmal aufgedeckt werden könnten, so müssen wir doch Bessau vollkommen darin beistimmen, daß bisher irgendwelche Beweise dafür nicht erbracht worden sind, und daß dem Schlagworte „Gewebsimmunität" (für das der erwähnte Löfflersche Versuch sehr lehrreich ist) bisher eigentlich noch kaum konkrete Erfahrungen zugrunde liegen.

Durchaus ähnlich, aber in vieler Hinsicht klarer liegen die Verhältnisse bezüglich der passiven Immunität, wie Ungermann und Kandiba ausgeführt haben. Auch hier — wo eine Gewebsimmunität nicht in Frage kommt — hat man die Ursachen zahlreicher Mißerfolge viel zu oft in der Qualität der Heilsera gesucht anstatt in den quantitativen und Verteilungsverhältnissen. Ungermann und Kandiba brauchten, um ein Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Öse Cholera zu schützen, 200mal so viel Serum, wenn sie es intravenös, als wenn sie es peritoneal gaben. Dabei liegen die Umstände hier insofern noch recht günstig, als aus dem Blut verhältnismäßig leicht Antistoffe in die entzündete Bauchhöhle übergehen und dort reichlich Komplement vorfinden; da die Verhältnisse in der Darmwand offenbar in jeder Hinsicht viel ungünstiger sind, so ist es wohl leicht zu erklären, daß ein im Pfeiffer-

schen Versuch hochwertiges Choleraserum bei der menschlichen Cholera versagt.

Es bedarf wohl auch keiner komplizierten Annahme, um zu verstehen, daß man bei immunisierten Kaninchen ebenso wie nicht vorbehandelten eine chronische typhöse Affektion der Gallenblase erzeugen kann, ähnlich wie sie bei typhusdurchseuchten Menschen, die gewiß einen hohen Grad von Immunität besitzen, oft zurückbleibt. Wenn die Bazillen einmal in die Gallenblase gelangt sind (im Tierversuch nach lokaler Einverleibung oder nach intravenöser Einspritzung meist sehr großer Mengen), so sind sie natürlich in der Galle selbst jeder Einwirkung der Antistoffe entzogen und in der Schleimhaut der Gallenblase sind die Bedingungen für eine Wirkung der Antistoffe offenbar auch recht ungünstig.

Man hat auch darauf hingewiesen, daß die Immunisierungsverfahren, die bei Meerschweinchen so ausgezeichnet wirken, beim Menschen in vielen Fällen vollkommen versagen, und hat darin ebenfalls einen grundsätzlichen Unterschied sehen wollen. Unser Versuch zeigt, daß bei Meerschweinchen ebenfalls sehr starke Unregelmäßigkeiten vorkommen, und daß sehr häufig aus individuellen Gründen von gleich vorbehandelten und in gleicher Weise nachgeprüften Tieren etwa nur die Hälfte oder in anderen Fällen $^1/_3$ oder $^2/_3$ geschützt sind, während die übrigen sich nicht anders verhalten, wie unbehandelte Tiere. Dieses Ergebnis, das unseres Erachtens durchaus dem entspricht, was viele Statistiken über die Typhusschutzimpfungen am Menschen zeigen, ist sogar bei den in unserer Tabelle I zusammengestellten Versuchen die Regel, während ein vollständiger Schutz, d. h. ein Überleben sämtlicher Tiere ein Ausnahmeresultat darstellt, das nur unter besonderen zeitlichen und quantitativen Bedingungen erreicht wird.

Ehe wir auf einige weitere Folgerungen eingehen, seien zunächst zwei Versuche mitgeteilt, die den ersten in zeitlicher und quantitativer Hinsicht ergänzen.

Der Versuch II, bei dem zur Vorbehandlung und Nachprüfung der gleiche Stamm, nämlich Typhus 58, diente, betrifft die Dauer des Impfschutzes. Die Nachprüfung geschah nach beinahe 5 Monaten; von den 4 Tieren starben 2 verspätet, 2 blieben am Leben. Die Deutung des Versuchs wird aber dadurch erschwert, daß die Versuchstiere inzwischen sehr groß geworden waren (450 bis 630 g); zwei Kontrollen von etwa 600 g Gewicht blieben mit 1 bzw. $^1/_2$ Öse Infektion ebenfalls am Leben, während die kleineren Kontrollen zwischen 200 und 300 g bis zu $^1/_{32}$ Öse herunter starben. Auch sonst haben wir bei derart großen Tieren ähnliche Ergebnisse gehabt. Es lassen sich daher Versuche dieser Art nicht gut über so lange Zeit hinaus



Tabelle II.

Versuch 2 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist aus Stamm Ty. 58 hergestellt und wird frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Vorbehandelt am 6. VIII. 1915.

Nachgeprüft am 31. XII. 1915.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung beträgt fast 5 Monate.

Vorbehandelt mit Ty 58	Nachgeprüft mit 1 Öse Ty. 58		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
0,05 Öse	121	450	+[2]
„	186	500	0
	283	450	+[2]
	183	630	0

Kontrollen (vgl. auch Versuch 3 A):

1 Öse		1/2 Öse	
580 g	0	600 g	0

fortsetzen. Immerhin spricht der Versuch wohl deutlich dafür, daß die Immunität nach 5 Monaten bereits im Abklingen war.

Der folgende Versuch 3 gibt die Fortsetzung des Versuches 1 in quantitativer sowie in zeitlicher Hinsicht. Auch hier ist die Grenze nicht erreicht; die gewählten 3 Dosen, $^1/_{20}$, 4 und 8 Ösen, haben bei Nachprüfung nach etwa 4 Wochen sämtlich annähernd sicheren Schutz gegen die gewählte Infektion bewirkt. Auch nach 11 Wochen ist noch ein Schutz vorhanden, doch standen hier nur 5 Versuchstiere zur Verfügung, von denen eins, das mit der größten, und das einzige, das mit der kleinsten Dosis vorbehandelt war, starben. Besonders wichtig erscheint uns, daß wir auch bei diesem Versuch trotz der enormen Mengen keine Andeutung dafür erhalten haben, daß zu große Dosen eine schlechtere Wirkung haben können als kleinere. Zufolge Versuch 1 tritt aber auch bei Nachprüfung nach 8 Tagen — dem kleinsten von uns gewählten Intervall — keine Andeutung einer negativen Phase auf: die Ergebnisse sind auch hier bei den größeren Dosen zum mindesten nicht schlechter als bei kleineren. Man hätte denken können, daß so große Dosen, wenn auch nicht eine negative Phase im eigentlichen Sinne, d. h. eine Verminderung der spezifischen Immuni-

Tabelle III.

Versuch 3 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist von Stamm Ty. 4 hergestellt und wird frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug bei Versuch A 29 Tage, bei Versuch B 79 Tage.

Dosis der Vorbehandlung in Ösen	A. Vorbehandelt 2. XII. 15. Nachgeprüft am 31. XII. 15 mit 1 Öse Ty. 58			B. Vorbehandelt 25. XI. 15. Nachgeprüft am 12. II. 15 mit 1 Öse Ty. 58		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
8 Ösen	280	330	0	280	400	0
	260	290	+	200	260	+
	280	310	0	260	310	0
	270	280	0			
4 Ösen	230	260	0			
	270	350	0	280	270	0
	240	300	0			
	230	310	0			
$^1/_{20}$ Öse	300	350	+[2]			
	230	250	0	240	333	+
	230	260	0			

Virulenzprüfung zu A. 31. XII. 15. (Die Zahlen bedeuten die Gewichte.)

1 Öse		$^1/_2$ Öse		$^1/_4$ Öse		$^1/_8$ Öse		$^1/_{16}$ Öse		$^1/_{32}$ Öse	
230	+	270	+	170	+	250	+	270	+[2]	210	+[2]

Gleichzeitig wurde die Kultur an zwei großen Meerschweinchen geprüft:

1. Gewicht 580, 1 Öse, lebt.
2. „ 600, $^1/_2$ Öse, lebt.

Kontrolle zu B. 12. II. 15: 1 Öse +. Kleinere Dosen nicht geprüft.

tät, so doch vielleicht gesteigerte Empfindlichkeit auf Grund einer allgemeinen Schwächung hervorrufen könnten; davon ist aber nichts zu bemerken.

Wir haben absichtlich im Versuch 3 äußerst hohe Dosen, 8 Ösen, Typhus gegeben. Die absolute Dosis für unsere Tiere war also etwa 48 mal so groß, wie wir beim Menschen bei der ersten Impfung zu geben pflegen. Bekanntlich ist vielfach, insbesondere von Wright die Annahme vertreten worden, daß große Dosen ungünstig wirken und geradezu gefährlich

seien; Wright hat vor großen Dosen gewarnt, er glaubt sogar, daß nach sehr großen Impfstoffmengen eine dauernde „negative Phase" eintreten, d. h. ein Schutz völlig ausbleiben kann, nach mittleren Dosen soll die negative Phase längstens etwa 3 Wochen dauern, bei kleinen soll sie ganz wegfallen. Diese Anschauungen sind schon deswegen von vornherein etwas unwahrscheinlich, weil die natürliche Typhusinfektion zweifellos die schwerste und dabei nach allgemeiner Annahme die sicherste „Schutzimpfung" gegen Typhus ist, die wir kennen; soweit wir wissen, gewährt auch bei Infektionskrankheiten überhaupt eine einmalige Erkrankung im allgemeinen einen um so sichereren Schutz vor erneuter Infektion, je schwerer, nicht je leichter sie verläuft. Soweit Wrights Anschauung bezüglich der negativen Phase experimentell geprüft worden ist, hat sie sich nicht bestätigt (Pfeiffer und Friedberger).

Wir kehren nunmehr nochmals zu unserer Tabelle I zurück. Die Resultate mit der größten Immunisierungsmenge, $1^1/_2$ Öse, übertreffen weitaus diejenige mit allen anderen Dosen, indem von allen 18 Tieren nur 1, oder wenn man die Ergebnisse der immer unsicheren Nachprüfung nach der ersten Woche wegläßt, von 15 Tieren keins der Infektion erlegen ist. Wird die Dosis der Vorbehandlung nun aber verringert und zwar jedesmal annähernd um $^1/_3$, so sehen wir bei den 3 folgenden Dosen: 0·5—0·15—0·05 Ösen, daß die Resultate sogleich schlechter werden (18·8 Prozent Todesfälle), wir finden aber bei Vergleich dieser 3 Dosen untereinander keinen irgend sicheren Unterschied in der Wirkung; die kleinste hat sogar etwas besser gewirkt als die 10mal größere. Durchaus das gleiche sehen wir bei den 3 kleinsten Dosen: 0·015—0·005—0·0015; auch hier wieder im ganzen eine erhebliche Verschlechterung des Erfolges, aber dabei hat die kleinste der 3 Dosen zufällig eher etwas besser gewirkt als die größte.

Wir geben nachstehend eine kleine Übersicht über diese quantitativen Verhältnisse. Dabei sind aus den schon erwähnten Gründen die nach einer Woche nachgeprüften Tiere unberücksichtigt gelassen.

Impfstoffdosis in Ösen	Zahl der Tiere		Davon †	
1·5	15		0	= 0 Prozent
0·5	16	53	4	10 = 18·8 Prozent
0·15	18		2	
0·05	19		4	
0·015	18	54	11	31 = 57 Prozent
0·005	19		9	
0·0015	17		11	



Diese Zahlen scheinen uns für die Verwertung aller derartigen Versuche von Interesse zu sein. Wenn es sich bei immerhin ziemlich großen Versuchsreihen zweimal ereignet, daß die 10fach kleinere Dosis desselben Impfstoffes eher etwas besser wirkt, als die größere, so geht daraus hervor, wie schwer es ist, auf Grund derartiger Versuche zu entscheiden, um wieviel z. B. ein Impfstoff einem zweiten überlegen oder eine ältere Probe gegenüber einer frischen abgeschwächt ist. Wir müssen uns darüber klar sein, daß wir mit unseren Methoden dabei nur gröbere Unterschiede feststellen können, und daß es z. B. nicht ganz leicht wäre, auf diese Weise die Frage beantworten zu wollen, ob ein Impfstoff in seiner Wirksamkeit um 50 bis 75 Prozent heruntergegangen ist. Man hat sich in dieser Hinsicht wohl vielfach falsche Vorstellungen über die Leistungsfähigkeit unserer Methoden gebildet. Auch in den späteren Versuchen, in denen wir ebenfalls vielfach abgestufte Impfstoffmenge verwendet haben, finden sich ähnliche Beispiele; es ist durchaus nicht gesagt, daß, wenn man auch je 6 oder 8 Tiere zum Versuch verwendet, eine 10mal größere Impfstoffdosis in jedem Falle bessere Zahlen ergeben muß, als die kleinere Menge. Nur ganz große Zahlen, die aus mannigfach variierten Versuchen gewonnen sind, können hier ein sicheres Bild geben. So beweisen die Zahlen unserer Tabelle, wie auch der zuletzt gegebene Auszug daraus sehr deutlich zeigt, — und wie sich in allen späteren größeren Versuchsreihen (z. B. Tab. XIII, S. 380) immer wieder bestätigt —, daß bei Steigerung der Impfstoffdosis die Wirkung gesetzmäßig steigt; im einzelnen zeigen sich aber dabei große Unregelmäßigkeiten. Bezüglich anderer Methoden sei darauf hingewiesen, daß die intravenöse Einspritzung von Impfstoff mit nachfolgender Titrierung des Serums im Pfeifferschen Versuch — abgesehen von der Frage, wieweit man daraus einen Rückschluß auf die Bewertung des betreffenden Impfstoffes für die aktive Immunisierung ziehen kann — offenbar noch weniger gleichmäßige Ergebnisse liefert. Daß der Titer des Serums dabei in sehr weitem Maße von der Menge des injizierten Antigens unabhängig und andererseits von der Individualität des Organismus abhängig ist, zeigen die Versuche von Friedberger mit intravenöser Injektion von Cholera bei Kaninchen und deren Ergänzung durch Meinicke, Jaffé und Flemming, sowie die Ergebnisse der von Friedberger und Moreschi am Menschen ausgeführten intravenösen Einspritzungen von abgetöteten Typhusbazillen. Dagegen erhielten Kutscher und Hetsch große und konstante Unterschiede, als sie die Sera einer größeren Zahl von Versuchspersonen im Pfeifferschen Versuch auswerteten, die einer 3maligen Vorbehandlung einerseits mit großen, andererseits mit kleinen Dosen von Typhusimpfstoff unterzogen worden waren (im ganzen auf



je 3 Injektionen verteilt 6 Ösen bzw. 0·3 Ösen, also die 20fach kleinere Menge. Unsere Versuche zeigen, daß dasselbe auch für die aktive Immunisierung gilt; sie bestätigen also durchaus die von Kolle in dieser Hinsicht nachdrücklich vertretene Anschauung.

Es ist nun aber von Interesse, zu sehen, daß trotzdem auch recht kleine Dosen nicht ganz ohne Wirkung sind. In Tabelle I ist die untere Grenze der Impfstoffmenge, die überhaupt noch einen erkennbaren Einfluß hat, offenbar noch nicht erreicht. Wenn wir sehen, wie allmählich die Wirkung bei Verringerung der Dosis abklingt, so erinnert dieses Verhalten, ebenso wie die langsame Ausbildung des spezifischen Zustandes, an die Verhältnisse bei der Anaphylaxie. Daher wurde bei einigen Tieren eine Vorbehandlung mit ganz kleinen Dosen versucht, die teils 1malig, teils, was bei Eiweiß-Anaphylaxie sich bisweilen als noch wirksamer erwiesen hat, 3malig wiederholt gegeben wurden, und zwar letzteres mit zwei verschiedenen Intervallen, so daß also 3 Reihen entstehen, die in der Tabelle mit A, B, C bezeichnet sind.

Tabelle IV.

Versuch 4 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist von Stamm Ty. 4 hergestellt und wird frisch, bzw. einige Tage im Eisschrank aufbewahrt, ohne Karbolzusatz verimpft.

Zeitraum zwischen letzter Vorbehandlung und Nachprüfung:

bei 1: 36, 32, 25 Tage,

bei 2: 67, 63, 56 Tage.

Vorbehandelt:

	A	B	C
	1 ×	3 × alle 2 Tage	3 × alle 5 Tage
	am 25. XI. 15	1. am 25. XI.	1. am 25. XI.
		2. „ 27. XI.	2. „ 30. XI.
		3. „ 29. XI.	3. „ 6. XII.

1. Nachgeprüft am 31. XII. 15 mit 1 Öse Ty. 58 (Virulenzprüfung vgl. Versuch 3 A).

Dosis des Impfstoffs in Ösen	A			B			C		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
0·0015	284	330	+[2]	172	180	+[2]	279	300	0
	287	360	+[2]	182	230	+	273	320	+[2]
	285	350	+[2]	340	400	+[2]			
	255	270	+	250	250	0			

2. Nachgeprüft am 31. I. 16 mit 0·6 Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	A			B			C		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
0·0005	260	430	0	157	225	+	281	350	+
	177	420	+	150	225	+	190	300	+[2]
	180	250	+	142	300	+	210	275	+
				137	320	+	189	280	+
0·00015	242	300	+	242	280	+[2]	232	290	+[2]
	155	200	+[2]	170	260	+	231	260	+[2]
	176	210	+	230	270	+	249	300	+
	277	320	0				210	250	+
0·00005	185	320	0	295	370	0	313	360	+
	230	210	+	220	210	+[2]			
				175	200	+[2]			

Virulenzprüfung (die Zahlen bedeuten die Gewichte):

0·6 Öse	0·3 Öse	0·15 Öse	0·075 Öse
210 +	160 +	160 +	170 0

Es zeigt sich, daß auch die kleine Dosis 0,00005 Öse Typhus = etwa 0·0000001 g Bakteriensubstanz noch so großen Einfluß hatte, daß bei Nachprüfung mit der 4mal tödlichen Dosis am 1. Tage $^2/_3$, am 2. Tage immerhin noch $^1/_3$ der Tiere überlebten. Vermutlich ist die Grenze noch nicht erreicht. Die Werte entsprechen ungefähr denen der sensibilisierenden Dosis bei artfremdem Eiweiß. Es sei daran erinnert, daß Friedberger und Moreschi an Menschen nach intravenöser Einspritzung von $^1/_{4000}$ Öse nach Löfflers Verfahren abgetöteter Typhuskultur hohen Antikörpergehalt fanden.

Hiernach haben also die quantitativen und zeitlichen Verhältnisse des Impfschutzes in der Tat eine gewisse Ähnlichkeit mit denen bei der Eiweißanaphylaxie am Meerschweinchen. Was man zunächst bei Sensibilisierung gegen fremdes Eiweiß beobachtete und für eine Besonderheit dieses neuen Phänomens hielt, nämlich die sensibilisierende Wirkung minimaler Mengen des Antigens, den langsamen Eintritt und die lange Dauer der spezifischen Umstimmung des Organismus, dasselbe sehen wir in ähnlicher Weise auch bei der Immunisierung am Meerschweinchen gegen gewisse Bakterien.

Da die immunisierende Wirkung bei Verringerung der Dosen so auffallend langsam absinkt, erscheint es nicht möglich, z. B. die Wirksam-

keit zweier nach verschiedenen Verfahren gewonnener Impfstoffe so zu vergleichen, daß man die kleinste wirksame Dosis feststellt; man wird zweckmäßig einige verschiedene Dosen zur Vorbehandlung nehmen und einen Infektionsmodus, bei dem mindestens bei dem schlechteren Impfstoff eine Anzahl Tiere zugrunde geht.

Das soeben über Immunisierung mit kleinsten Dosen Gesagte scheint nun aber nur für Typhus, nicht für Cholera zu gelten. Hier verfügen wir allerdings nur über einen Versuch, der in der unten mitgeteilten Tabelle X, Sp. II und III enthalten ist. Von 8 mit 1 Öse immunisierten Tieren blieben bei der Nachprüfung alle, von 7 mit $^1/_{10}$ Öse immunisierten Tieren 4, von 8 mit $^1/_{100}$ Öse vorbehandelten keins am Leben. Hier tritt also ein verhältnismäßig schroffer Abfall und alsbald ein völliges Versagen des Impfschutzes ein. Sollte sich dieses Verhalten weiterhin bestätigen, so braucht man dennoch wohl nicht anzunehmen, daß hier grundsätzlich andere Verhältnisse wie bei Typhus vorliegen. Der Verlauf der intraperitonealen Cholerainfektion beim Meerschweinchen ist äußerst schnell, so daß nur die spezifischen Antikörper, die ganz im Beginn des Prozesses ins Peritoneum gelangen, zur Wirkung kommen können. Bei langsamer verlaufenden Infektionen, die sich zudem nicht so ausschließlich in der Bauchhöhle, sondern zum Teil auch sich in der Blutbahn und den anderen Organen abspielen, wie es zweifellos beim Typhus der Fall ist, kann dagegen der Organismus alle Reserven an vorhandenen Antistoffen heranziehen und auch seine natürlichen Widerstandskräfte mehr ausnutzen. Es ist daher wohl wahrscheinlich, daß nicht eine grundsätzliche Verschiedenheit im Verlauf der Typhus- und Choleraimmunisierung vorliegt, sondern daß bei Typhus geringe Grade von aktiver Immunität am Meerschweinchen leichter nachzuweisen sind, als bei Cholera.

Tabelle V.

Versuch 5 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist am 22. IX. 1915 aus mehreren verschiedenen Typhusstämmen hergestellt und wird mit Karbolzusatz verwendet.

Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung: 20 bzw. 30 Tage.

Vorbehandelt:

A 3 × in Teildosen in fünftägigem Abstand	B in Einzeldosis
1. am 1. XII. 15 0·02 Öse = 0·06 Impfst.	0·1 Öse = 0·3 Impfstoff am 1. XII. 15
2. „ 6. XII. 15 0·04 „ = 0·12 „	
3. „ 11. XII. 15 0·04 „ = 0·12 „	



Nachgeprüft am 31. XII. 15 mit je 1 Öse Ty. 58 (Virulenzprüfung vgl. Versuch 3 A).

A			B		
Anfangs-gewicht	End-gewicht	Erfolg	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Erfolg
220	250	+[2]	200	250	+
320	320	0	180	170	+
215	230	+[2]	280	310	0
215	210	+[2]	215	230	+[2]
270	260	+[2]	215	270	0
			270	350	0
			250	290	+
Ergebnis: nach 24 (48) Stunden leben:					
5 : 5 (1)			7 : 4 (3)		

Tabelle V behandelt die Einzelfrage, ob die bei der Typhusschutzimpfung am Menschen übliche Verteilung des Materials auf 3 Injektionen (die freilich mit durch die Notwendigkeit bedingt ist, zu starke Reaktionen zu vermeiden) bessere Immunität gibt, als die Injektion der ganzen Menge auf einmal. Der Versuch ergibt keinen deutlichen Unterschied, zumal die Versuchsreihe nur klein, und es auch fraglich ist, wie die nachträglichen Todesfälle am 2. Tage zu bewerten sind. Rechnet man sie mit, so hat die 1malige Injektion besseren Erfolg gehabt.

Fassen wir unsere Ergebnisse bezüglich der quantitativen und zeitlichen Verhältnisse der Typhusschutzimpfung bei Meerschweinchen zusammen, so sei als das Wichtigste nochmals die Bekräftigung der von Kolle vertretenen Anschauung betont, daß mit der Größe der immunisierenden Dosis der Erfolg zunimmt; in dieser Hinsicht gehen unsere Beobachtungen, die sich ausschließlich auf aktive Immunisierung stützen, durchaus denen von Kutscher und Hetsch parallel, die sich auf Auswertung der Sera schutzgeimpfter Menschen gründen. In Ergänzung der Versuche von Pfeiffer und Friedberger zeigen unsere Beobachtungen weiterhin, daß auch nach recht großen Dosen keine negative Phase, sondern daß im Gegenteil die Immunität früher nachweisbar ist, als nach kleinen Dosen. Wir möchten diese Ergebnisse, denen unseres Wissens keine exakten Beobachtungen entgegenstehen, als allgemeingültig ansehen, ebenso die Beobachtung, daß die aktive Immunität nur langsam, jedenfalls erst im Verlauf mehrerer Wochen ihren Höhepunkt erreicht; sie tritt daher scheinbar um so später ein, je weniger wirksam die Vorbehandlung, und je schwerer andererseits die gewählte Infektion ist. In Übereinstimmung mit Pfeiffer und Bessau sehen wir in genauer Beob-



achtung der quantitativen und, wie wir hinzufügen möchten, der zeitlichen Verhältnisse die wichtigste Grundlage aller einschlägigen Versuche; insbesondere müßten diese Verhältnisse anders als bisher beobachtet werden, wenn der Beweis dafür erbracht werden soll, daß ein Impfverfahren eine andersartige Immunität erzeugt, als ein anderes, oder daß gegen eine Art der Infektion, z. B. die stomachale, eine andersartige Immunität notwendig sei, als gegen Infektionen auf anderem Wege.

2. Über Unterschiede in der immunisierenden Wirkung verschiedener Typhusstämme.

Die nachfolgenden Versuche betreffen die Fragen

1. ob verschiedene Typhuskulturen erhebliche Verschiedenheiten in ihrer immunisierenden Wirkung aufweisen,

2. ob die Immunität gegenüber der Kultur, die zur Vorbehandlung gedient hat, deutlich stärker ausgesprochen ist, als gegenüber einer fremden Kultur. Je mehr dies der Fall wäre, um so mehr würde die Anwendung polyvalenter Impfstoffe notwendig erscheinen, um bei der Immunisierung recht viele verschiedene Typhusrezeptoren zur Wirkung zu bringen, damit möglichst vielseitige Antikörper entstehen, und damit ein Schutz gegen die Infektion mit Typhusstämmen von verschiedenstem Rezeptorentypus wahrscheinlich wird.

Die folgende Tabelle gibt den ersten größeren Versuch in dieser Richtung wieder; die Vorbehandlung geschah dabei mit 4 verschiedenen Kulturen, darunter einer avirulenten, die Nachprüfung mit 2 hochvirulenten Stämmen. In allen Versuchen dieses Abschnittes wurden ebenso wie in den bisher wiedergegebenen Tabellen stets frisch hergestellte Impfstoffe benutzt, die nur wenige Tage alt und nicht mit Karbol versetzt waren. Es geschah dies, um nicht einen weiteren unbekannten Faktor einzuführen, dessen Einfluß erst in besonderen Versuchen untersucht werden sollte.

Bei diesem Versuch wurden ausnahmsweise große Meerschweinchen verwendet; die Kontrolltiere, sowie vor allem auch die zahlreichen Todesfälle unter den vorbehandelten Tieren zeigen aber, daß die Kulturen in diesem Fall virulent genug waren, um auch Meerschweinchen von 500 bis 600 g zu töten. Nur eins der schweren Kontrolltiere ist verzögert eingegangen, die anderen binnen 24 Stunden. Für kleinere Tiere ging die Virulenz beider Kulturen bis $^1/_8$ Öse herab.

Es ist sogleich ersichtlich, daß die letzte der 4 Kulturen, Typhus S, weit schlechteren Schutz bewirkte, als die 3 anderen Stämme. Es ist das nicht nur ein recht alter, sondern vor allem ein ganz avirulenter Stamm, der



Tabelle VI.

Versuch 6 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff wurde aus den Stämmen Ty. 58, Ty. 68 und Ty. S hergestellt und frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug 6 Wochen.

Vorbehandelt am 20. X. 15 mit	Nachgeprüft am 8. XII. 15 mit			
	1 Öse Ty 58		1 Öse Ty 68	
	Endgewicht	Erfolg	Endgewicht	Erfolg
1/20 Öse Ty 58	500 g	+	450 g	0
	550	0	500	0
	510	0	480	0
	500	0	500	0
	400	+	470	+[2]
	420	+		
1/20 Öse Ty 68	530	0	450	0
	540	+	520	+
	500	+	450	+
	400	+	490	0
	480	+	500	0
	570	+		
1/20 Öse Ty 17	520	0	500	0
	420	0	500	+
	550	+	450	0
	400	+	470	0
			520	0
1/5 Öse Ty S	500	+	450	+
	500	+	520	+
	400	+		
1 Öse Ty S	420	0	420	+
	500	+	420	0

Übersichtstabelle.

Es überleben:

Vorbehandelt mit 1/20 Öse	Nachgeprüft	
	Ty 58	Ty 58
Ty 58	6 : 3	5 : 5
Ty 68	6 : 1	5 : 3
Ty 17	4 : 2	5 : 4

Virulenzprüfung.

(Die Zahlen geben das Gewicht der Tiere an.)

	Ty 58		Ty 68	
	Gewicht	Erfolg	Gewicht	Erfolg
1 Öse	640 g	+	580 g	+
"	450	+	510	+[2]
"	307	+	400	+
1/2 Öse	200	+	170	+
1/4 Öse	170	+	180	+
1/8 Öse	200	+	220	+
1/16 Öse	190	0	180	0

bei Injektion von 1 bis 3 Ösen lebender Kultur niemals Meerschweinchen tötete; wir hatten von dieser Kultur, deren relativ geringe Immunisierungskraft wir von früher schon kannten (von 6 teils mit $^1/_5$, teils mit $^1/_{20}$ Öse dieses Stammes vorbehandelten Meerschweinchen war bei Infektion mit 1 Öse Typhus 58 bzw. 68 nur eins am Leben geblieben) 4 bzw. 20mal größere Mengen zur Vorbehandlung benutzt, als von den 3 anderen Stämmen, von denen wir stets $^1/_{20}$ Öse gaben. Trotzdem überlebt von den 5 mit $^1/_5$ Öse S vorbehandelten Tieren keins, von den 4 mit einer ganzen Öse vorbehandelten nur zwei. Die Zahlen der überlebenden Tiere bei den anderen 3 Impfstoffen waren 8 von 11 bei Kultur 58, 4 von 11 bei Kultur 68, 6 von 9 bei Kultur 17. Die Kultur 58 immunisierte hiernach am besten, 68 am wenigsten gut. Da sich diese Reihenfolge bei weiteren Versuchen bestätigte, so dürfte das Ergebnis auch in dieser Hinsicht nicht auf Zufall beruhen.

Ordnet man die Ergebnisse nach den beiden zur Infektion benutzten Stämmen, unter Weglassung der ganz mangelhaft geschützten Tiere, die mit dem avirulenten Stamm S vorbehandelt sind (vgl. die Übersichtstabelle), so erscheint, trotzdem offenbar beide Stämme annähernd gleich virulent waren, die Nachprüfung mit Stamm 58 erheblich schwerer zu sein; von 16 Tieren überlebten nur 6, bei Nachprüfung mit Stamm 68 dagegen von 15 Tieren 12. Auch dies Verhältnis hat sich bei späteren Versuchen in ähnlicher Weise wiederholt, so daß es ebenfalls nicht als zufällig anzusehen ist.

Dabei ist nicht zu erkennen, daß die mit einem Stamm vorbehandelten Tiere etwa gerade gegen diesen Stamm am besten geschützt waren. So überleben von 5 mit Typhus 68 vorbehandelten und mit der gleichen Kultur nachgeprüften Tieren 3; der Stamm 58 aber, der überhaupt besser immunisiert, schützt auch gegen die Kultur 68 besser; hier überleben alle 5 Tiere.

Dieselben 3 virulenten Stämme wie im letzten Versuch wurden auch bei den folgenden beiden Versuchen sowohl zur Vorbehandlung, wie auch zur Nachprüfung benutzt. Die Meerschweinchen waren in diesen Versuchen erheblich kleiner. In beiden Versuchen ist der größte Teil der vorbehandelten Tiere nicht geschützt gewesen, die Infektion war also eine recht schwere. Bei dem ersten Versuch wurden von der damals wenig virulenten Kultur 17 2 Ösen zur Infektion gegeben; diese schwere Nachprüfung überstand von 8 Tieren nur 1, und dieses war nicht mit dem homologen Stamm vorbehandelt worden. Im übrigen sind beide Versuche übereinstimmend ausgefallen, so daß wir das Gesamtergebnis in eine Übersichtstabelle zusammengefaßt haben. Es ergibt sich daraus in Bestätigung des vorhergehenden Versuches, daß die Kultur 58 am besten, 68 am wenigsten gut immunisiert, während 17 in der Mitte steht. Die Nachprüfung mit 68 ist wiederum schwerer als mit 58, die mit 17 aber noch

erheblich schwerer und zwar auch dann, wenn man von dem ersten Versuch absieht, wo, wie soeben erwähnt, die doppelte Infektionsdosis verwendet wurde. Im folgenden und anderen späteren Versuchen, wo die Gewichtsangaben bei den einzelnen Tieren nicht nötig erschienen, geben wir nur eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

Tabelle VII.

Versuch 7 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff wurde aus den Stämmen Ty 58, Ty 68 und Ty 17 hergestellt und frisch ohne Karbolzusatz verimpft.

A. Versuch vom 20. VIII. 1915.

Dosis der Vorbehandlung: $^1/_{20}$ Öse.

Nachprüfung nach 34 Tagen am 22. IX. 1915.

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit $^1/_{20}$ Öse			Zusammen
	Ty 58	Ty 68	Ty 17	
1 Öse Ty 58	1—0	3—1	3—0	7—1
1 Öse Ty 68	2—0	1—0	3—1	6—1
2 Ösen Ty 17	2—1	3—3	3—3	8—7
Zusammen	5—1	7—4	9—4	

5—1 usw. bedeutet: 5 Versuchstiere, davon 1 +.

Kontrollen:
- Ty 58 1 Öse + $^1/_2$ Öse 0
- Ty 68 $^1/_4$ Öse +
- Ty 17 2 Ösen + 1 Öse 0 $^1/_2$ Öse +

B. Versuch vom 7. X. 1915.

Dosis der Vorbehandlung $^1/_{50}$ Öse.

Nachprüfung nach 21 Tagen am 28. X. 1915.

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit $^1/_{50}$ Öse			Zusammen
	Ty 58	Ty 68	Ty 17	
1 Öse Ty 58	4—2	2—2	3—1	9—5
1 Öse Ty 68	3—2	3—2	3—3	9—8
1 Öse Ty 17	3—2	3—3	3—2	9—7
Zusammen	10—6	8—8	9—6	

Kontrollen:
- Ty 58 1 Öse + $^1/_2$ Öse + $^1/_4$ Öse +
- Ty 68 1 Öse + $^1/_2$ Öse + $^1/_4$ Öse + $^1/_8$ Öse + $^1/_{16}$ Öse +
- Ty 17 1 Öse + $^1/_4$ Öse + $^1/_2$ Öse +



Zusammenfassende Tabelle über beide Versuche:

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit			Zusammen
	Ty 58	Ty 68	Ty 17	
Ty 58	5—2	5— 3	6— 1	16—6
Ty 68	5—2	4— 3	6— 4	15—9
Ty 17	5—3	6— 6	6— 5	17—4
Zusammen	15—7	15—12	18—10	

Auch aus den letzten beiden Versuchen ergibt sich wiederum kein Anhaltspunkt dafür, daß jede Kultur gegen sich selbst besseren Schutz gewährt, als gegen fremde Stämme; vielmehr sind gut immunisierte Tiere gegen alle Stämme gut, schlecht immunisierte gegen alle mangelhaft geschützt.

Dieses Ergebnis ist im Einklang mit einigen Beobachtungen, die bezüglich des Verhaltens verschiedener Typhusstämme im Pfeifferschen Versuch und in vitro gegenüber bakteriziden Antistoffen gemacht worden sind. Friedberger und Moreschi, Besserer und Jaffé, Schlemmer, Neufeld und Lindemann, Braun und Feiler haben sogenannte serumfeste Typhusstämme, d. h. solche, die mehr oder weniger vollständig unempfindlich gegen die verschiedenen Qualitäten der Immunsera waren, nach den verschiedenen Richtungen hin untersucht und gefunden, daß „feste" Stämme im allgemeinen gegen alle Sera „fest" waren (auch gegen solche, die mit den eigenen „festen" Stämmen gewonnen waren), während empfindliche Stämme gegen alle Immunsera die gleiche Empfindlichkeit zeigten. Jedoch ist die Frage, inwieweit sich eine Verschiedenheit des Rezeptorenapparates der einzelnen Typhusstämme gegenüber den Serumantikörpern (insbesondere im Pfeifferschen Versuch) geltend macht, noch nicht endgültig zu beantworten; Friedberger nimmt gewisse Verschiedenheiten an und unterscheidet Titerhöhe und Titerbreite, d. h. die Wirkung auch gegen serumfeste Stämme. (Daß sich bei der Agglutination erhebliche Unterschiede zeigen und daß hier „Partialantikörper" eine Rolle spielen, geht u. a. aus Bernhardts Versuchen hervor.)

Unsere Ergebnisse sprechen also für die Notwendigkeit, zur Impfstoffbereitung gut immunisierende Stämme auszuwählen, aber nicht unmittelbar dafür, daß es nötig sei, mit Rücksicht auf die Verschiedenheit der „Rezeptoren" der Typhusstämme mehrere oder möglichst viele verschiedene Kulturen dazu heranzuziehen, d. h. einen möglichst polyvalenten Impfstoff anzuwenden. Jedoch ist auch hier wieder zu berücksichtigen, daß feinere Unterschiede dieser Art nach unserer Technik nicht sicher



zu erkennen sein würden. Ferner haben wir diese Versuche nur mit wenigen Stämmen ausgeführt; schließlich muß man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß die Stämme sich vielleicht im Laufe der Zeit nachteilig verändern können. Aus allen diesen Gründen wird man für die Praxis immer besser daran tun, mehrere Stämme zur Typhusimpfstoffbereitung zu mischen. Wir möchten das für die Praxis für durchaus zweckmäßig halten und zwar nicht nur für Typhus, sondern, trotz des einheitlicheren Rezeptorenapparates, auch für Cholera. Man erhält dadurch immer eine größere Sicherheit, besonders für den Fall, daß einmal ein Stamm im Laufe der Zeit an antigener Wirksamkeit verliert. Daß gerade bei älteren Stämmen Schwankungen im Immunisierungsvermögen vorkommen, halten wir nach den Ergebnissen mit Typhus S für sehr wahrscheinlich.

Die Frage, nach welchem Gesichtspunkte Stämme zur aktiven Immunisierung am Menschen auszuwählen sind, ist bekanntlich früher schon eingehend erörtert worden. Pfeiffer und Friedberger nahmen an, daß die immunisierende Kraft mit der Virulenz, Wassermann, daß sie mit dem Bindungsvermögen der betreffenden Kulturen in engem Zusammenhang stehe, während eingehende Versuche von Meinicke, Jaffé und Flemming an Cholera ergaben, daß die immunisierende Fähigkeit eines Stammes von keinem der beiden genannten Faktoren unmittelbar abhängig ist. Jedoch hat eine Arbeit von Händel ergeben, daß insofern ein gewißer Zusammenhang zwischen Virulenz und antigenem Vermögen besteht, als zuweilen recht alte und ganz avirulente Cholerastämme (Cholera „Ostpreußen") in den im Tierversuch üblichen Dosen gar keine und auch in sehr großen Dosen nur eine ganz minimale Antikörperbildung auslösen, ein Befund, der angesichts der Leichtigkeit, mit der gerade bei Cholera Antikörperbildung durch die Injektion oft schon von kleinsten Dosen beim Kaninchen sich erzielen läßt, um so bemerkenswerter ist.

Auch bei Typhus scheinen nach den in Tabelle VI mit Typhus S erhaltenen Ergebnissen ältere avirulente Stämme mit ziemlich geringer immunisierender Fähigkeit vorzukommen. Daß dieser Stamm aber nicht etwa als gänzlich unwirksam anzusehen ist, zeigen die beiden nachstehenden Versuche; zum Vergleich wurde dabei im ersten Versuch zur Vorbehandlung ein anderer Stamm, dessen antigene Fähigkeit bekannt war, mitbenutzt, im zweiten Versuch zwei andere Stämme (s. Tab. VIII).

In der Versuchsreihe A fällt es auf, daß das Kontrolltier mit $^1/_4$ Öse überlebt, nur das sehr kleine Tier mit $^1/_8$ stirbt. Trotzdem also die Nachprüfung an der Grenze der Wirksamkeit zu stehen scheint, verhalten sich, wie an den mit Typhus 4 vorbehandelten Meerschweinchen ersichtlich



Tabelle VIII.

Versuch 8 mit Typhusimpfstoff.

Die Impfstoffe sind frisch hergestellt und ohne Karbolzusatz verimpft.

A. Vorbehandelt am 17. II. 1916.

Nachgeprüft nach 16 Tagen am 3. III. 1916 mit $^1/_4$ Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Erfolg
4 Ösen Ty S	210 g	240 g	0
	320	330	0
	350	310	0
	230	250	0
1 Öse Ty S	160	180	0
	220	230	0
	200	240	+
	200	230	+
$^1/_{20}$ Öse Ty S	190	200	+
	210	240	0
	190	200	0
	180	210	+
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	220	260	0
	200	190	+
	190	210	0
	200	210	+

Kontrolle. (Die Zahlen bedeuten die Gewichte.)

$^1/_4$ Öse	220 g	0
$^1/_8$ Öse	140	+

Ergebnis (tot nach 24 Stunden):

4 Ösen Ty S	4—0
1 Öse Ty S	4—2
$^1/_{20}$ Öse Ty S	4—2
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	4—2

B. Vorbehandelt am 9. III. 1916.

Nachgeprüft nach 37 Tagen am 15. IV. 1916 mit je $^1/_4$ Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Erfolg
4 Ösen Ty S	210 g	300 g	0
	190	300	0
	170	260	0
	140	230	+
$^1/_{20}$ Öse Ty S	190	230	0
	210	360	0
	170	290	0
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	190	320	0
	140	260	0
	190	330	0
	180	260	0

Kontrolle:

$^1/_4$ Öse	180	+
$^1/_8$ Öse	160	+

Ergebnis (tot nach 24 Stunden):

4 Ösen Ty S	4—1
$^1/_{20}$ Öse Ty S	3—0
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	4—0

ist, die Immuntiere doch so wie gegenüber einer ziemlich schweren Infektion. Die Wirksamkeit des avirulenten Stammes S scheint im Ver-



such B durchaus befriedigend, und auch in der Versuchsreihe A ist der Erfolg mit $^1/_{20}$ Öse nicht schlechter, als mit der Kultur 58, die sich in den oben mitgeteilten Versuchen als besonders gut wirksam erwiesen hatte. Ein entsprechendes Ergebnis hatte der einige Monate früher angestellte Versuch 9.

Tabelle IX.
Versuch 9 mit Typhusimpfstoff
vom September 1915.

Vorbehandelt mit je $^1/_{20}$ Öse	Nachgeprüft nach 14 Tagen mit je 1 Öse Ty 58	
	Zahl der Meerschweinchen	davon überleben
Ty S	6	2
Ty 4	4	4
Ty 58	5	2

Kontrolle: 1 Öse Ty 58 +.

Da nun andererseits der Immunisierungserfolg mit dem Stamm S in früheren Versuchen, insbesondere im Versuch 5 so schlecht war, daß es sich dabei nicht um einen Zufall handeln kann, der innerhalb der Fehlergrenzen liegt, so nehmen wir an, daß die immunisierende Kraft dieses Stammes außerordentlich schwankt, ähnlich, wie wir Schwankungen bezüglich der Virulenz, der Beweglichkeit oder der Agglutinabilität kennen. Oft sind solche Schwankungen nur durch äußere Umstände, insbesondere durch ungeeignete Nährböden bedingt und gleichen sich dann schnell und vollständig wieder aus; in anderen Fällen aber beruhen sie mehr auf inneren Zuständen und stellen eine Art Alterserscheinungen dar: dann sind sie die Vorboten des dauernden Verlustes der betreffenden Eigenschaft. Erfahrungen dieser Art machten wir öfters sowohl bezüglich der Agglutinabilität als auch bezüglich der agglutinogenen Eigenschaften unserer Laboratoriumsstämme. Der jetzt labile Typhusstamm S wird vermutlich allmählich in den stabilen Zustand übergehen, in dem sich der oben erwähnte von Händel untersuchte Cholerastamm „Ostpreußen" befand.

An sich ist unseres Erachtens gegen die Benutzung alter Typhusstämme zur Impfstoffherstellung nichts einzuwenden, zumal sie weit weniger als Cholerastämme zur Degeneration unter den Bedingungen des Laboratoriums neigen. Dagegen würden wir von der Benutzung von Stämmen abraten, die dauernd völlig avirulent oder unbeweglich sind oder die spontane Ausflockung zeigen. Diese Alterserscheinungen brauchen durchaus

nicht immer mit einer mangelhaften antigenen Wirkung Hand in Hand zu gehen; unser alter Laboratoriumsstamm Typhus 151 ist z. B. ganz avirulent, dabei aber, wie schon vor mehreren Jahren M. Wassermann beobachtete, und wie die unten (S. 392) folgenden Versuche bestätigen, recht gut antigen; sie weisen aber doch auf einen Degenerationszustand hin, der leicht früher oder später sich auch im Nachlaß der Immunisierungskraft äußert. Es sei noch bemerkt, daß wir den Typhus S lange mit bestem Erfolg zur Gewinnung unserer agglutinierenden Sera sowie zur Widalreaktion benutzten, bis er spontan auszuflocken begann.

Die obigen Punkte scheinen uns gerade deswegen beachtenswert, weil nach unseren Beobachtungen auch mehrere gut ausgefallene Versuche mit aktiver Immunisierung noch nicht beweisen, daß der betreffende Stamm dauernd gut antigen ist. Übrigens ist es wohl nicht auszuschließen, daß auch virulente Stämme in ihrem antigenen Vermögen ebenso wie in ihrer Virulenz (s. S. 398) spontanen Schwankungen unterliegen.

3. Vergleich der immunisierenden Wirkung von Cholera- und Typhusimpfstoffen verschiedenen Alters und von Cholera-Typhus-Mischimpfstoffen. Bemerkungen über die Autolyse der Impfstoffe.

Wir haben die Frage, ob und wann eine Abschwächung der immunisierenden Wirkung der Impfstoffe eintritt, durch Versuche aktiver Immunisierung an Meerschweinchen mit Cholera- und Typhusimpfstoff näher untersucht. Dabei haben wir mehrfach auch ganz frische Impfstoffe, wie sie heute wenigstens bei Massenimpfungen in der Praxis keine Verwendung finden, zum Teil auch ohne Karbolzusatz, verwendet. Wo in den Tabellen nichts anderes bemerkt ist, sind die Impfstoffe in allen Versuchen dieses Abschnittes mit Karbol versetzt. Den Anlaß zu Versuchen mit ganz frischen Impfstoffen gaben die in einem späteren Abschnitt mitgeteilten Beobachtungen an Menschen, wonach frische, d. h. nur wenige Tage (bis etwa 1 Woche) alte Impfstoffe im Durchschnitt sehr viel stärkere Reaktionen hervorrufen, als etwas abgelagerte. Wir wollten nun durch die Meerschweinchenversuche erfahren, ob dieser stärkeren Reizwirkung eine höhere Immunisierungswirkung entspricht oder nicht; im ersten Falle müßte man annehmen, daß die spezifischen Bakterienbestandteile sich gerade innerhalb der ersten Tage merklich abschwächen, im letzteren, daß die ganz frischen Impfstoffe daneben andere nicht spezifische Giftstoffe enthalten, die beim Menschen öfters zu unangenehmen Erscheinungen führen, und die man durch Ablagern des Impfstoffes in kurzer Zeit ausschalten kann. Es sei sogleich bemerkt, daß unsere Versuche



nicht genügen, um diese Frage sicher zu entscheiden. Die Frage ist übrigens nur von theoretischem Interesse; in der Praxis wäre die Benutzung ganz frischer Impfstoffe in größerem Maßstabe keinesfalls durchführbar. Auch bezüglich der Frage nach der Haltbarkeit der Impfstoffe erlauben unsere Versuche, trotzdem ziemlich zahlreiche Tiere verwendet wurden, nur ein ungefähres Urteil.

a) Versuche mit Choleraimpfstoff.

Tabelle X.

Versuch 10 an Meerschweinchen mit Choleraimpfstoff.

Alle Impfstoffe sind im Institut mit denselben 3 Stämmen (aus der Choleraepidemie Krakau) hergestellt.

Vorbehandelt am 16. XI. 1915.

Nachgeprüft am 16. XII. 1915 mit je 1 Öse Cholera 70 intraperitoneal.

Impfstoffdosis in Ösen	I. Alter Choleraimpfstoff vom 18. IX. 14. 14 Monate alt			II. Mittlerer Choleraimpfstoff vom 30. IV. 15. $5^1/_2$ Monate alt			III. Frischer Choleraimpfst. mit Carbol vom 9. XI. 15. 7 Tage alt		
	Gew. d. Meerschw.		Erfolg	Gew. d. Meerschw.		Erfolg	Gew. d. Meerschw.		Erfolg
	bei der Vorb.	bei der Nachpr.		bei der Vorb.	bei der Nachpr.		bei der Vorb.	bei der Nachpr.	
$^1/_{100}$	160 g	150 g	+	280 g	320 g	+	180 g	180 g	+
	160	220	+	250	240	+	170	180	+
				170	200	+	230	240	+
				180	200	+	215	190	+
$^1/_{10}$	160	150	+	250	250	0	180	200	0
	160	220	+	220	240	+	240	240	+
	220	190	+	190	200	0	170	190	+
							220	230	0
1	170	200	+	270	260	0	230	220	0
	150	180	+	200	220	0	285	290	0
	150	180	+	230	240	0	250	270	0
	190	220	+	270	270	0	240	260	0

Kontrolle und Virulenzprüfung.

	Gew. des Meerschw. bei der Vorb.	Erfolg
Chol. 70 1 Öse	200 g	+
1 „	180	+
$^1/_2$ „	230	+
$^1/_4$ „	220	+
$^1/_8$ „	200	+

Ergebnis (tot nach 24 Stunden):

Öse	I	II	III	II + III zus.
$^1/_{100}$	2—2	4—4	4—4	8—8
$^1/_{10}$	3—3	3—1	4—2	7—3
1	4—4	4—0	4 –	8—0
Zus.	9—9	11—5	12—6	

Dichtigkeitsverhältnis:

I/1; II/1·5; III/4.

I zeigt Krümel an der Oberfläche. II und III zeigen keine Krümel.



Der Versuch zeigt zunächst, daß der Choleraimpfstoff unterhalb einer bestimmten Dosis überhaupt keinen erkennbaren Erfolg hat, indem sämtliche mit $^1/_{100}$ Öse vorbehandelte Tiere starben. Dieses Ergebnis ist schon oben im Zusammenhang mit den im gewissen Sinne entgegengesetzten Resultaten beim Typhusimpfstoff besprochen worden. Bezüglich des Einflusses, den das Alter des Impfstoffes auf seine immunisierende Kraft hat, ist das Ergebnis durchaus eindeutig: der 14 Monate alte Impfstoff hat überhaupt keinen erkennbaren Einfluß; der 1 Woche und der $5^1/_2$ Monate alte wirken gleich gut, durch Vorbehandlung mit 1 Öse sind, bei der Nachprüfung nach 1 Monat, alle Tiere, durch die 10fach kleinere Menge ist nur ein Teil davon geschützt.

Wir haben nun bei dem Versuch mit Choleraimpfstoff die Dichtigkeit desselben auf Grund der Durchsichtigkeitsprobe bestimmt, indem wir die beiden anderen Impfstoffe soweit verdünnten, bis die Aufschwemmung ebenso dicht war, wie der erheblich aufgehellte älteste Impfstoff. Mit diesem letzteren verglichen, erschien der $5^1/_2$ Monate alte Impfstoff $1^1/_2$mal, der frische 4mal so stark.

Nun zeigte der älteste Impfstoff aber noch eine besondere Eigentümlichkeit, die ein Teil unserer Choleraimpfstoffe aus unbekannten Gründen, offenbar begünstigt durch öfteres Schütteln, im Laufe längerer Zeit annahm (und die wir beim Typhusimpfstoff nie beobachtet haben); es schieden sich nämlich an der Oberfläche kleinere feste Bröckel ab, die sich besonders an der Glaswand ansammelten und sich durch Schütteln nicht zerkleinern ließen. Es ist das eine ganz andere Erscheinung als die bekannte Bildung eines zähen, schleimigen Bodensatzes, der sich beim Choleraimpfstoff immer, je nach dem benutzten Stamm und dem Nährboden, in verschiedenem Grade bildet, und der sich oft ebenfalls nicht völlig aufschütteln läßt. Wir hatten den Verdacht, daß die nur selten und nur bei altem Choleraimpfstoff auftretende Bildung der harten, spezifisch leichteren Bröckel auf eine Art Denaturierung der Bakterienstoffe zu beziehen sein könnte, und haben die betreffende Probe gerade deshalb ausgewählt. Der Ausfall des Versuchs hat den Verdacht bestätigt.

Im folgenden Versuch, von dem nur die Zusammenfassung gegeben wird, wurde ein Impfstoff benutzt, der ebenfalls beinahe 1 Jahr alt war, aber diese Bröckel nicht zeigte; daneben ein 7 Monate alter, sowie wiederum eine 7tägige Probe. Die älteren Impfstoffe waren dieses Mal noch viel stärker autolytisch verändert als beim vorigen Versuch: der 7 Monate alte war 4 bis 5mal, der 1 Jahr alte war etwa 15mal durchsichtiger als der frische! Trotzdem war seine Wirkung ausgezeichnet.



Tabelle XI.

Versuch 11 mit Choleraimpfstoff.

Die Choleraimpfstoffe sind mit denselben 3 Stämmen (Cholera Krakau) hergestellt und mit Karbol versetzt.

Vorbehandelt am 8. IV. 1916.

Nachgeprüft am 17. V. 1916 mit 1 Öse Cholera.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug 39 Tage.

Ergebnis: tot nach 24 Stunden:
Vorbehandelt mit:

Impfstoffdosis in Ösen	1 Jahr alter Impfstoff (vom 16. III. 15)	7 Monate alter Impfstoff (vom 4. X. 15)	7 Tage alter Impfstoff (vom 1. IV. 16)	Zusammen
0·1	3—1	4—3	3—3	10—7
1·0	4—1	4—1	3—2	11—4
Zusammen	7—2	8—1	6—5	

3—1 bedeutet: 3 Versuchstiere, davon 1 eingegangen.

Kontrolle: 1 Öse Chol. 70 +.
Dichtigkeitsverhältnis: 1:1; 1:4·5; 1:15.

Die Impfstoffe waren aus denselben 3 Stämmen (Cholera Krakau) hergestellt, wie im vorigen Versuch; ebenso geschah die Nachprüfung, die in diesem Falle nach 6 Wochen erfolgte, wieder mit Stamm Cholera 70. Die Infektion ist aber offenbar eine erheblich stärkere gewesen, da auch von den mit einer ganzen Öse vorbehandelten Tieren etwa $^1/_3$ erlagen; immerhin schützte die größere Menge auch in diesem Fall deutlich besser, als die 10fach kleinere. Höchst auffallend ist es nun aber, daß der älteste Impfstoff in diesem Fall weitaus am besten, der frischeste am schlechtesten wirkte, ohne daß äußere Umstände, insbesondere etwa verschiedene Größen der Meerschweinchen, das Ergebnis in diesem Sinne beeinflußten. Es wäre ja nun nicht ganz undenkbar, daß infolge der autolytischen Vorgänge, die beim Choleraimpfstoff eine viel größere Rolle als bei Typhus spielen und die, wie hervorgehoben wurde, in diesem Falle besonders stark ausgesprochen waren, in der Tat ein Impfstoff mit dem Alter an Wirksamkeit zunehmen könnte. Näher liegt aber wohl, wenn man die Schwankung des Ergebnisses nicht überhaupt als innerhalb der Fehlergrenzen unserer Methodik liegend ansehen will, die Vermutung, daß die Cholerastämme Krakau, aus denen die Impfstoffe gewonnen wurden, sich während des Jahres, das zwischen der Herstellung der jüngsten und der ältesten Probe liegt, in ihrer immunisierenden Fähigkeit geändert und zwar verschlechtert

haben, ebenso wie sich Cholerastämme bei so langer Fortzüchtung im Laboratorium bezüglich ihrer Morphologie und Virulenz zu ändern pflegen.

Wir sind dieser Frage bisher nicht näher nachgegangen. Wir möchten aber schon auf Grund der Beobachtungen, wonach gerade die Choleravibrionen im Vergleich z. B. mit Typhusbazillen bei längerer Fortzüchtung auf unseren Nährböden in mehrfacher Hinsicht geradezu gesetzmäßig fortschreitenden degenerativen Veränderungen unterliegen, betonen, daß wir es nicht für richtig halten, ältere Cholerakulturen, falls sie nicht etwa dauernd auf ihre antigenen Eigenschaften kontrolliert werden, zu Impfstoffzwecken zu verwenden, auch dann nicht, wenn solche Stämme, wie es zuweilen der Fall ist, den äußeren Vorzug besitzen, daß sie sich relativ langsam autolysieren und daher einige Zeit hindurch eine einigermaßen zuverlässige Schätzung des Antigengehaltes des daraus hergestellten Impfstoffes durch die Durchsichtigkeitsprobe gestatten. Haben doch unsere Versuche deutlich gezeigt, daß selbst eine sehr weitgehende Autolyse die Wirkung des Choleraimpfstoffes in keiner Weise beeinträchtigt; es ist also unmöglich, den Antigengehalt eines Choleraimpfstoffes auf Grund seiner Durchsichtigkeit auch nur annähernd zu bestimmen. Andererseits ist es durchaus möglich, daß die auffallend geringe Autolyse, die manche Stämme zeigen, eine Degenerationserscheinung ist.

Da die eigentümliche Erscheinung der Autolyse, bezüglich derer auch auf die Arbeiten von Friedberger und Moreschi, sowie von Bürgers, Schermann und Schreiber verwiesen sei, für die Herstellung und Beurteilung des Impfstoffes von Bedeutung ist, so seien hier einige Beobachtungen darüber kurz erwähnt. Unsere Cholerastämme zeigten erhebliche Unterschiede in dieser Richtung. Vielfach trat bei den auf 58° erhitzten Aufschwemmungen schon innerhalb weniger Tage so starke Autolyse ein, daß die Durchsichtigkeitsprobe einen scheinbaren Verlust von etwa $^2/_3$ bis $^3/_4$ ergab. Eine weit geringere Autolyse als alle übrigen untersuchten Stämme zeigte Kultur Baku, die aus der russischen Epidemie vom Jahre 1908 stammt.

Typhusimpfstoffe zeigen bekanntlich eine sehr viel geringere Aufhellung. Merkwürdig ist es aber, daß in den später zu besprechenden Mischimpfstoffen, die Typhus- und Cholera- gleichzeitig enthalten, auch die Typhusbazillen offenbar unter dem Einfluß der von den Choleravibrionen gelieferten Fermente sich stark auflösen.

In praktischer Hinsicht ergibt sich aus den Versuchen mit verschiedenen Choleraimpfstoffen, daß

1. eine merkliche Abschwächung innerhalb der Beobachtungszeit nicht nachweisbar war, außer bei einer Probe, die bereits äußerlich als wesent-



lich verändert erkennbar war. Derartig veränderte Impfstoffe sind daher im Gegensatz zu Proben, die nur den bekannten zähen, schleimigen Bodensatz aufweisen, von der Benutzung auszuschließen.

2. Auch eine sehr weitgehende autolytische Aufhellung beeinträchtigt ihre Wirkung nicht.

Dieses letztere Ergebnis steht im Einklang mit den Immunisierungserfolgen, die Neisser und Shiga sowie Wassermann bei Verwendung der sog. „freien Rezeptoren" hatten.

b) Versuche mit Typhusimpfstoffen.

Alle verwendeten Impfstoffe waren im Institut hergestellt und zwar immer aus den gleichen Kulturen. Der im 2. Versuch mitbenutzte Mischimpfstoff enthielt ebensoviel Typhusmaterial wie die anderen, und zwar ebenfalls aus denselben Stämmen, daneben Cholera (Baku).

Die Größe der zu den nachfolgenden Versuchen benutzten Meerschweinchen schwankte nicht sehr; weitaus die meisten wogen zwischen 200 bis 250 g. Etwa im Gewicht etwas stärker abweichende Tiere wurden möglichst gleichmäßig auf die verschiedenen Reihen verteilt. Ich sehe daher wieder von einer Aufzählung der Versuchstiere im einzelnen ab und gebe die Resultate in Form zusammenfassender Tabellen.

Zunächst wurden 3 Typhusimpfstoffe von verschiedenem Alter in zwei verschiedenen Mengen, $^1/_2$ und $^1/_{20}$ Öse, erprobt; der Zeitraum zwischen Vor- und Nachbehandlung betrug dieses Mal nur 16 Tage.

Tabelle XII.

Versuch 12 mit polyvalentem Typhusimpfstoff.
Vorbehandelt am 15. XII. 1915.
Nachgeprüft nach 16 Tagen am 31. XII. 1915 mit 1 Öse Ty. 58.

Ergebnis: Nach 24 (48) Stunden leben:
Vorbehandelt mit:

Impfstoffdosis in Ösen	$4^1/_2$ Monate alter Impfstoff (vom 28. VII. 15)	14 tägiger Impfstoff (vom 1. XII. 15)	24 stünd. Impfstoff ohne Carbolzusatz	Zusammen
0·05	6 : 3 (0)	6 : 5 (0)	5 : 4 (3)	17 : 12 (3)
0·5	4 : 3 (2)	6 : 4 (0)	1 : 1 (1)	11 : 8 (3)
Zusammen	10 : 6 (2*)	12 : 9 (0)	6 : 5 (4)	

* Diese 2 Tiere starben nach 4 Tagen.

Kontrolle vgl. Versuch 3 A.

Bei dem ersten Versuch (XII) erscheint der nur 24 Stunden alte und nicht mit Karbol versetzte Impfstoff sehr viel wirksamer als die beiden



anderen, insbesondere wenn man die später erfolgten Todesfälle mit in Betracht zieht; zwischen dem 14 Tage und dem $4^1/_2$ Monate alten Impfstoff ist dagegen kein deutlicher Unterschied zu bemerken.

Im nächsten Versuch ist wieder ein 1tägiger, nicht konservierter Impfstoff benutzt und in 3 verschiedenen Dosen mit 5 anderen Proben verglichen. Die Infektion erfolgte etwa 1 Monat nach der Vorbehandlung.

Tabelle XIII.

Versuch 13 mit polyvalentem Typhus- und Mischimpfstoff (Ty. + Chol.).

Vorbehandelt am 5. I. 1916.

Nachgeprüft mit 1 Öse Ty 58 am 10. II. 1916 nach 36 Tagen.

Ergebnis: Nach 24 (48) Stunden überleben:

Impfstoffdosis in Ösen	$5^1/_2$ Monate alter polyval. Impfstoff vom 28. VII. 15	2 Monate alter Mischimpfstoff vom 4. XI. 15	5 Wochen alter polyval. Impfstoff vom 30. XI. 15	11 tägiger polyval. Impfstoff mit Carbol vom 4. I. 16	11 tägiger polyval. Impfstoff ohne Carbol vom 4. I. 16	24 stündiger polyval. Impfstoff ohne Carbol	Zusammen
0·5	7 : 2 (2)	6 : 2 (1)	7 : 5 (3)	7 : 4 (3)	8 : 5 (4)	8 : 5 (4)	43 : 23 (17)
0·05	6 : 2 (1)	6 : 0 (0)	6 : 0 (0)	8 : 1 (1)	7 : 2 (2)	6 : 2 (2)	39 : 7 (6)
0·005	6 : 1 (1)	7 : 0 (0)	7 : 0 (0)	7 : 1 (1)	8 : 0 (0)	6 : 0 (0)	41 : 2 (2)
Zusammen	19 : 5 (4)	19 : 2 (1)	20 : 5 (3)	22 : 6 (5)	23 : 7 (6)	20 : 7 (6)	

Kontrollen (die Zahlen bedeuten die Gewichte):

1 Öse	$^1/_4$ Öse	$^1/_8$ Öse
360 +	330 +	370 0

In diesem Falle sind keine erheblichen Differenzen in der Wirkung der Impfstoffe zu erkennen, die auf das Alter zu beziehen wären. Immerhin ist die Zahl der überlebenden Tiere bei dem frischen Impfstoffe etwas größer, demnächst kommen die beiden 11 Tage alten Proben. Ganz auffallend schlecht ist das Ergebnis bei dem 2 Monate alten Mischimpfstoff.

Im übrigen bestätigt der Versuch die Ergebnisse der Tabelle I bezüglich der Dosierung des Impfstoffes. In dieser Hinsicht ist er sehr regelmäßig verlaufen. Bei der größten Dose, $^1/_2$ Öse, überleben von 43 Tieren (am 1. Tage) 23, bei $^1/_{20}$ Öse sind die entsprechenden Zahlen 39:7, bei $^1/_{200}$ Öse 41:2.



Im nächsten Versuch wurde der Mischimpfstoff, der eine so auffallend schlechte Wirkung gehabt hatte, nochmals im Vergleich mit zwei im letzten Versuch ebenfalls bereits verwendeten Impfstoffen geprüft und zwar dieses Mal in zwei verschiedenen Dosen. Das Zeitintervall betrug 18 Tage. Die Kultur, wieder Typhus 58, war bei der Nachprüfung besonders virulent: $^1/_{16}$ Öse tötete in einem Tag; die Nachprüfung geschah diesmal mit $^1/_4$ Öse.

Tabelle XIV.

Versuch 14 mit polyvalentem Typhus- und Mischimpfstoff (Ty. + Chol.).

Vorbehandelt am 12. II. 1916.

Nachgeprüft nach 18 Tagen am 1. III. 1916 mit $^1/_4$ Öse Ty. 58.

Ergebnis: Nach 24 (48) Stunden überleben:

Impfstoffdosis in Ösen	6 Monate alter Impfstoff vom 28. VII. 15	5 Wochen alter Impfstoff vom 4. I. 16	Mischimpfstoff vom 4. XI. 15	Zusammen
0·5	6 : 5 (2)	5 : 4 (4)	4 : 2 (1)	15 : 11 (7)
0·05	7 : 2 (2)	6 : 3 (2)	4 : 4 (3)	17 : 9 (7)
Zusammen	13 : 7 (4)	11 : 7 (6)	8 : 6 (4)	

Kontrollen (die Zahlen bedeuten die Gewichte):

$^1/_4$ Öse	$^1/_8$ Öse	$^1/_{16}$ Öse
210 +	240 +	190 +
180 +		
190 +		

In diesem Versuch waren keine erheblichen Unterschiede zwischen den 3 Proben zu erkennen; insbesondere hatte der Mischimpfstoff mindestens dieselbe Wirkung, wie die anderen Proben.

Dasselbe bestätigt der folgende Versuch.

Tabelle XV.

Versuch 15 mit polyvalentem Typhus- und Mischimpfstoff.

Vorbehandelt am 21. III. 1916.

Nachgeprüft am 15. IV. (nach 25 Tagen) mit $^1/_4$ Öse Ty. 58.



Ergebnis: Nach 24 Stunden überleben:
Vorbehandelt mit

Impfstoffdosis in Ösen	Mischimpfstoff vom 4. XI. 15	Polyval. Typhusimpfstoff vom 1. III. 16	Zusammen
0·5	5 : 5	6 : 5	11 : 10
0·05	5 : 5	5 : 5	10 : 10
Zusammen	10 : 10	11 : 10	

Kontrolle:

1/4 Öse	1/8 Öse
180 +	160 +

Auch hier zeigte der jetzt 4 Monate alte Mischimpfstoff, obgleich er sehr stark autolytisch aufgehellt war, dieselbe Wirkung, wie ein 20tägiger Typhusimpfstoff.

In demselben Sinne spricht ein kleiner Versuch (Tab. XVI), bei dem der polyvalente Typhusimpfstoff und der Choleraimpfstoff einerseits jeder für sich, andererseits miteinander gemischt Meerschweinchen injiziert wurde.

Tabelle XVI.

Tierversuch: Aktive Immunisierung am Meerschweinchen.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug 14 Tage.

1. Die Nachprüfung erfolgte am 7. VIII. 15 mit 1 Öse Ty. 17 intraperitoneal.

	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg		Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
Vorbehandelt mit 0·2 ccm polyval. Typhusimpfstoff am 24. VII. 15	170 g	209 g	+	Vorbehandelt mit 0·2 ccm Ty. + 0·2 ccm Chol. = 0·4 ccm Mischimpfstoff am 24. VII. 15	120 g	150 g	0
	167	172	+		150	207	+
	168	193	0		140	158	+
	150	147	0		150	195	0

2. Die Nachprüfung erfolgte am 7. VIII. 15 mit 1 Öse Cholera 70 intraperitoneal.

	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg		Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
Vorbehandelt mit 0·2 ccm Choleraimpfstoff	180 g	195 g	0	am 24. VIII. 15 Vorbehandelt mit 0·2 ccm Ty. + 0·2 ccm Chol. = 0·4 ccm Mischimpfstoff am 24. VII. 15	150 g	168 g	+
	200	199	0		150	170	0
	160	157	+		170	190	0
	200	205	0		200	222	0

Kontrolle: 1 Öse Ty 17 +
1 Öse Chol. 70 +



Ergebnis nach 24 Stunden:

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit	
	Einzelimpfstoff	Mischimpfstoff
Typhus	4—2	4—2
Cholera	4—1	4—1

Auf Grund dieser Versuche ist das entgegengesetzte Ergebnis des Versuchs 13 wahrscheinlich auf Zufälligkeit zurückzuführen, zumal sich die Simultanimpfungen auch am Menschen stets als gut antigen erwiesen (vgl. den folgenden Abschnitt über gleichzeitige Impfung mit Typhus und Cholera).

4. Beobachtungen an Menschen und an Meerschweinchen über gleichzeitige Immunisierung gegen Typhus und Cholera.

Oben ist bereits eine Anzahl von Protokollen wiedergegeben worden, aus denen hervorgeht, daß die gleichzeitige Einspritzung von Typhus- und Choleraimpfstoff als Mischimpfstoff an Meerschweinchen nicht schlechtere Immunisierungsergebnisse hat, als die Einspritzung des Einzelimpfstoffes. Im folgenden soll nun eine größere Zahl von Beobachtungen an Menschen mitgeteilt werden, die einer gleichzeitigen Impfung mit Typhus und Cholera unterzogen wurden. Ein solcher Vorschlag ist, nachdem solch kombinierte Impfungen im Auslande bereits mehrfach in größerem Maßstabe praktisch durchgeführt worden sind, neuerdings von Schmitz gemacht worden. Schmitz hat mit Impfstoff von gewöhnlicher Stärke 5 Personen in der Weise geimpft, daß er ihnen bei der ersten Impfung 0·8 ccm Typhus- und Choleraimpfstoff zu gleichen Teilen, bei der zweiten 1·6 ccm und bei der dritten 2·0 ccm injizierte. Eine Temperatursteigerung hat er nur 2mal bei 2 Frauen beobachtet, und zwar nur wenig über 38°. Im übrigen waren keine sonstigen Krankheitserscheinungen zu beobachten, nicht zu rechnen etwas Schmerzhaftigkeit an der Einstichstelle. Nun hat Schmitz bei diesen Geimpften eine besonders hohe Agglutination festgestellt, im Durchschnitt 10000 bei Cholera und 8400 bei Typhus, allerdings mittels des Agglutinoskopes. Bei den mit einfachem (allerdings mit anderer Kultur hergestelltem) Impfstoff Geimpften blieb der Agglutinationstiter weit zurück, bei Cholera etwa 500, bei Typhus ebenfalls etwa 500, wie wir sie im allgemeinen ähnlich von anderen Autoren angegeben finden. Auf Grund dieses großen Unterschiedes kommt Schmitz zu dem Resultat, daß die Simultanimpfung wahrscheinlich deshalb bessere Werte ergibt, weil sich die Antikörperbildung gegenseitig unterstützt, während die Reaktion bei der Impfung der bei der einseitigen völlig gleich ist.



Bereits früher hat Castellani durch Versuche am Kaninchen gezeigt, daß die Bildung von Agglutininen gegen Typhus-, Ruhr- und Colibazillen nicht beeinträchtigt wird, wenn man den Tieren gleichzeitig eine zweite Bakterienart oder auch 2 fremde Bakterienarten zugleich einspritzt. Derselbe Verfasser hat kürzlich[1] einen zusammenfassenden Bericht über zahlreiche in Indien ausgeführte Impfungen gegeben, bei denen ebenfalls Mischimpfstoffe benutzt wurden. Es handelte sich um Schutzimpfungen gegen Cholera, Pest, Typhus, Paratyphus A, Paratyphus B, Ruhr und Maltafieber; dabei wurden teils 2, teils aber auch 3, 4 oder 5 verschiedene Impfstoffe miteinander gemischt. Auch diese Versuche ergaben, daß die kombinierten Impfungen nicht wesentlich stärkere Reaktionen hervorriefen, als die entsprechenden Einzelimpfungen, und daß die Bildung von Agglutininen etwa in derselben Stärke, wie bei den Einzelimpfungen erfolgte.

Ich habe nun Beobachtungen an einer größeren Zahl von Krankenpflegern angestellt, die sich auf Veranlassung des Roten Kreuzes gegen beide Krankheiten impfen lassen mußten, bevor sie zu ihrem Dienst zugelassen wurden. Dabei sollte einmal die Stärke der Reaktionen, andererseits der Grad der Antikörperbildung festgestellt werden — beides im Vergleich mit der üblichen Einzelimpfung.

Bei allen Impflingen kam der gleiche Typhus- und Choleraimpfstoff zur Verwendung; ersterer war ein polyvalenter Impfstoff. Als Maßstab der Antikörperbildung im Serum der Schutzgeimpften diente für Typhus die Agglutination, für Cholera in erster Linie der Pfeiffersche Versuch. Daneben wurde auch hier der Agglutinationstiter bestimmt; erfahrungsgemäß ist die Agglutininbildung nach Choleraimpfungen meist ziemlich gering, doch scheinen sich Impfstoffe aus verschiedenen Cholerastämmen darin nicht gleich zu verhalten. Die Sera wurden stets 1 Woche nach der Impfung entnommen; alle Sera der einen Gruppe wurden gleichzeitig mit demselben Stamm austitriert.

Es ist üblich, bei der Typhusschutzimpfung 3 Einspritzungen von 0·5—1·0—1·0 ccm, zusammen 2·5 ccm, bei der Choleraschutzimpfung 2 Einspritzungen 0·5—1·0 ccm, zusammen 1·5 ccm zu machen. Will man die kombinierte Impfung in die Praxis einführen, so ist es, da man die Zahl der Typhusinjektionen nicht wird herabsetzen wollen, am einfachsten, die bisher übliche Menge des Choleraimpfstoffes auf 3 Injektionen zu verteilen; dementsprechend wurde auch bei den zur Kontrolle dienenden Choleraeinzelimpfungen bei der ersten Einspritzung 0·3, bei

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXXVII. Heft 1.



der zweiten und dritten je 0·6 ccm gegeben, während bei den Typhuseinzelimpfungen die bisher üblichen Dosen von 0·5 ccm für die erste und 1·0 ccm für die zweite und dritte Einspritzung beibehalten wurden. Bei der kombinierten Impfung wurden die angegebenen Mengen beider Impfstoffe miteinander gemischt und gleichzeitig eingespritzt. Die Impfungen geschahen immer in Zwischenräumen von je 8 Tagen.

Tabelle XVII.

Versuch 17. Typhusagglutination.

Einzelimpfung mit Typhusimpfstoff.		Kombinierte Impfung mit Mischimpfstoff.	
1. Titergrenze	1 : 3200	1. Titergrenze	1 : 3200
2. „	1 : 3200	2. „	1 : 1600
3. „	1 : 800	3. „	1 : 1600
4. „	1 : 1600	4. „	1 : 1600
5. „	1 : 800	5. „	1 : 1600
6. „	1 : 800	6. „	1 : 1600
7. „	1 : 800	7. „	1 : 800
8. „	1 : 200	8. „	1 : 800
9. „	1 : 800	9. „	1 : 6400
Durchschnittswert = 1 : 720		10. „	1 : 1600
		11. „	1 : 1600
		12. „	1 : 1600
		13. „	1 : 1600
		Durchschnittswert = 1 : 1515	

Der Durchschnittswert wird durch Addition der einzelnen Verhältniszahlen (Brüche) und Division durch die Zahl der Sera erhalten.

Choleraagglutination.

Einzelimpfung mit Choleraimpfstoff.		Kombinierte Impfung mit Mischimpfstoff.	
1. Titergrenze	1 : 100	1. Titergrenze	1 : 50
2. „	1 : 100	2. „	1 : 100
3. „	1 : 100	3. „	1 : 100
4. „	1 : 200	4. „	1 : 0(50?)
5. „	1 : 200	5. „	1 : 50
6. „	1 : 100	6. „	1 : 100
7. „	1 : 100	7. „	1 : 100
8. „	1 : 400	8. „	1 : 100
9. „	1 : 0(50?)	9. „	1 : 100
Durchschnittswert = 1 : 144		10. „	1 : 400
		11. „	1 : 200
		12. „	1 : 400
		13. „	1 : 400
		Durchschnittswert = 1 : 115	



Pfeifferscher Versuch, Cholera.

Der Serumtiter betrug

bei der Einzelimpfung (9 Personen)	bei der Impfung mit Mischimpfstoff (13 Personen)
1. 0·003 g	1. 0·01 g
2. 0·01	2. 0·003
3. 0·003	3. 0·003
4. 0·003	4. 0·01
5. 0·0003	5. 0·0003
6. 0·01	6. 0·001
7. 0·003	7. 0·001
8. 0·0003	8. 0·003
9. 0·003	9. 0·003
Durchschnitt: 0·0356 : 9 = 0·004	10. 0·0003
	11. 0·001
	12. 0·0003
	13. 0·0003
	Durchschnitt: 0·0362 : 13 = 0·0028

Über den Erfolg unserer Schutzimpfungen gibt die Tabelle XVII Auskunft, wobei die Antikörperbildung als Maßstab diente. Der durchschnittliche Agglutinationstiter für Typhus ist nach der kombinierten Impfung (13 Geimpfte durchschnittlicher Titer 1:1515) sogar nicht unbeträchtlich höher, als nach der Einzelimpfung (9 Personen durchschnittlicher Titer 1:720). Annähernd gleich sind die Agglutinationszahlen für Cholera (durchschnittlich 1:115 nach der kombinierten und 1:144 nach der Einzelimpfung). Bessere Auskunft über den Erfolg der Choleraimpfung gibt der Pfeiffersche Versuch. Bei 9 Einzelcholeraimpfungen ergab sich ein Durchschnittstiter des Serums (d. h. Mittelwert der jeweils niedrigsten schützenden Dosis) von 0·004 g, bei 13 kombinierten Impfungen ein solcher von 0·0028 g, d. h. es sind nach der kombinierten Impfung im Durchschnitt über $^1/_3$ mehr bakterizide Antistoffe gebildet worden, als nach der Einzelimpfung.

Die vorstehenden Befunde, wonach sowohl Agglutinine wie Pfeiffersche Antikörper nach der kombinierten Impfung durchschnittlich in etwas höherem Grade auftreten, als nach der Einzelimpfung, erscheinen zunächst etwas auffällig. Bei den starken individuellen Schwankungen bezüglich der Reaktion und der Antikörperbildung ist natürlich auch bei größeren Beobachtungsreihen ein Zufall nicht ausgeschlossen. Man darf aber wohl auch an folgende Erklärung denken. Es ist bei der Immunisierung an Tieren mehrfach festgestellt worden, daß solche Tiere, die gleichzeitig Alkohol, Atoxyl oder Salvarsan erhielten, häufig etwas mehr Antikörper

bildeten, als die nur mit den betreffenden Bakterien behandelten Kontrolltiere. In ähnlicher Weise wie die genannten chemischen Stoffe kann nun anscheinend auch die gleichzeitige Einspritzung einer fremden Bakterienart als ein nicht spezifischer Reiz wirken, der eine etwas stärkere Antikörperbildung auslöst.

Im Einklang mit den Beobachtungen am Menschen steht auch das oben mitgeteilte Ergebnis eines Versuches an 16 Meerschweinchen, von denen die eine Hälfte mit dem Mischimpfstoff, die andere mit den beiden Einzelimpfstoffen vorbehandelt wurde (siehe Tabelle XVI).

Tabelle XVIII. Reaktionen:

Kombinierte Impfung mit Ty. + Chol.-Impfstoff	Einzelimpfung mit Typhusimpfstoff	Einzelimpfung mit Choleraimpfstoff
I. Impfung:		
8 schwach,	7 schwach,	10 schwach,
1 mittel,	1 mittel,	— mittel,
— stark,	— stark.	— stark.
II. Impfung:		
5 schwach,	7 schwach,	8 schwach,
2 mittel,	1 mittel,	— mittel,
— stark.	— stark.	— stark.
III. Impfung:		
6 schwach,	6 schwach,	7 schwach,
— mittel,	2 mittel,	1 mittel,
— stark.	— stark.	— stark.
22 Impfungen, davon	24 Impfungen, davon	26 Impfungen, davon
19 schwach = 87 %	20 schwach = 83 %	25 schwach = 96 %
3 mittel = 13 „	4 mittel = 17 „	1 mittel = 4 „
— stark = 0 „	— stark = 0 „	— stark = 0 „

Temperaturmessung um 6 Uhr abends:

Kombinierte Impfung:

1. Impfung (Injektion von 0·5 ccm Ty. + 0·3 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Tag	36·8	37·2	37·0	36·0	36·2	35·5	37·3	36·7
2. „	36·6	36·2	36·5	36·1	36·8	35·5	36·4	36·8
3. „	36·7	36·1	36·2	36·0	37·0	35·6	36·8	36·4
4. „	36·4	36·4	35·9	36·1	37·0	35·8	36·5	36·1
5. „	—	36·7	36·5	36·0	37·0	35·9	36·3	36·6
6. „	—	—	—	—	—	—	—	36·0
7. „	—	—	—	—	—	—	—	36·4



2. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Ty. + 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Tag	36·8	37·3	36·8	37·6	37·6	36·8	36·8	36·7	38·0
2. „	36·5	37·0	36·3	37·9	37·6	36·5	36·5	36·9	37·5
3. „	36·7	36·5	36·5	36·9	36·8	36·4	36·7	36·2	37·2
4. „	—	—	36·2	36·6	36·6	36·6	36·4	36·3	37·0
5. „	—	—	36·3	36·5	36·6	36·9	37·0	36·2	36·8
6. „	—	—	—	—	—	—	—	36·4	36·9
7. „	—	—	—	—	—	—	—	36·4	36·8

3. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Ty. + 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Tag	36·8	37·6	37·3	37·3	36·5	35·8	36·9	37·0	36·8
2. „	37·1	36·8	36·8	37·7	36·3	36·2	36·8	37·8	36·5
3. „	36·5	36·5	36·2	36·9	36·2	36·0	36·7	36·8	36·5
4. „	—	36·4	36·2	36·9	36·4	36·4	36·7	36·5	36·4
5. „	—	—	36·2	36·6	36·0	36·5	36·8	36·4	36·3
6. „	—	—	—	—	36·3	—	—	36·4	36·2
7. „	—	—	—	—	36·4	—	—	36·4	36·3

Typhusimpfung:

1. Impfung (Injektion von 0·5 ccm Typhusimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Tag	36·8	37·2	36·9	37·7	37·3	36·9	37·8	36·2	37·4	37·0
2. „	36·7	37·3	36·6	37·5	37·0	36·5	37·3	36·5	37·1	36·7
3. „	36·7	37·6	36·5	37·1	37·0	36·7	37·1	36·0	37·0	36·6
4. „	36·5	36·7	36·7	37·0	37·1	36·4	36·8	36·2	36·9	36·5
5. „	36·6	36·8	36·5	36·7	36·8	36·5	36·5	36·4	36·8	36·5
6. „	—	36·5	36·5	36·5	36·2	36·7	36·6	36·3	36·6	36·3
7. „	—	36·7	36·7	36·7	36·5	36·5	36·7	36·1	36·5	36·5

2. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Typhusimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·6	36·8	37·2	37·6	37·5
2. „	36·8	37·2	36·8	37·2	37·0
3. „	37·2	36·9	36·6	37·0	37·0
4. „	—	36·8	—	—	—

3. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Typhusimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·0	36·6	37·2	37·2	36·5
2. „	36·4	36·8	36·6	37·0	37·4
3. „	36·2	36·8	36·6	36·5	37·1



Choleraimpfung:

1. Impfung (Injektion von 0·3 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·3	37·4	37·1	36·9	40·8
2. „	36·2	37·2	36·9	36·7	38·2
3. „	36·1	37·0	36·6	36·6	37·0
4. „	36·0	37·1	35·7	36·3	37·0
5. „	36·3	37·0	—	36·7	36·8
6. „	36·1	37·2	36·6	36·5	36·7
7. „	36·6	37·1	—	36·7	36·7

2. Impfung (Injektion von 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Tag	36·7	38·5	36·6	36·6	38·8	36·9	35·8	37·1	37·2	37·6
2. „	36·7	38·6	36·9	36·5	37·0	36·8	35·8	36·9	36·8	37·0
3. „	36·8	38·5	36·6	36·6	36·5	36·8	35·9	36·7	36·8	36·4
4. „	36·8	37·5	36·3	—	36·5	36·7	—	36·7	36·6	36·2
5. „	36·4	37·2	—	—	—	—	—	36·8	36·9	36·5
6. „	36·4	37·0	—	—	—	—	—	36·7	36·6	36·4
7. „	36·1	37·1	—	—	—	—	—	36·7	36·7	36·0

3. Impfung (Injektion von 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·4	37·2	35·9	36·6	36·8
2. „	36·5	37·3	35·9	36·7	36·9
3. „	36·2	37·0	36·0	36·0	36·6
4. „	36·2	37·1	—	36·5	36·8
5. „	36·3	—	—	36·6	36·7
6. „	36·1	—	—	36·6	36·8
7. „	36·0	—	—	36·7	—

Tabellarisch zusammengefaßte Übersicht ergibt folgendes Resultat:

Kombinierte Impfung	Typhusimpfung	Choleraimpfung
I. Impfung:		
8 bis 37·5°	8 bis 37·5°	4 bis 37·5°
— über 37·5—38°	2 über 37·6—38°	— über 37·5—38°
— über 38°	— über 38°	1 über 38°
II. Impfung:		
6 bis 37·5°	4 bis 37·5°	7 bis 37·5°
3 über 37·5—38°	1 über 37·5—38°	1 über 37·5—38°
— über 38°	— über 38°	2 über 38°
III. Impfung:		
7 bis 37·5°	5 bis 37·5°	5 bis 37·5°
2 über 37·5—38°	— über 37·5—38°	— über 37·5—38°
— über 38°	— über 38°	— über 38°
26 Impfungen, davon	20 Impfungen, davon	20 Impfungen, davon
21 bis 37·5° = 81 %	17 bis 37·5° = 85 %	16 bis 37·5° = 80 %
5 über 37·5—38° = 19 „	3 über 37·5—38° = 15 „	1 über 37·5—38° = 5 „
— über 38° = 0 „	— über 38° = 0 „	3 über 38° = 15 „

Was nun die Reaktionen bei den Schutzgeimpften betrifft, so waren sie, wie die vorstehende Tabelle XVIII ergibt, bei der kombinierten Impfung nicht stärker als bei den Einzelimpfungen. In der ersten Versuchsgruppe wurden bei 72 Impfungen auf Grund der Angaben der Geimpften die Reaktionen in derselben Weise, wie das bei den Impfungen für das Rote Kreuz ohnehin immer geschieht als schwach, mittelstark und stark eingetragen; da es sich um zuverlässige und mit Krankenbeobachtung vertraute Personen handelt, so dürften diese subjektiven Angaben als brauchbare Unterlagen zu beurteilen angesehen werden, um so mehr, als ja die Bedenken gegen die früher in Deutschland nach anderem Verfahren ausgeführten Typhusimpfungen sich zum großen Teil gerade auf die starken subjektiven Beschwerden nach der Impfung bezogen. Nun sind nach der kombinierten Impfung starke Reaktionen überhaupt nicht und mittelstarke seltener als nach der Typhuseinzelimpfung beobachtet worden; eine Verstärkung der subjektiven Beschwerden durch Zuführung des Choleraimpfstoffes ist also jedenfalls nicht zu erkennen.

Ganz dasselbe ergaben aber auch die Temperaturmessungen, die bei der zweiten Beobachtungsgruppe als objektiver Maßstab für die Beurteilung dienten. Nach 26 kombinierten Impfungen wurde eine Temperatursteigerung über 38° niemals, eine solche zwischen 37·5 und 38° nur 5mal (= 19 Prozent) beobachtet, während bei 20 Choleraeinzelimpfungen 3 Fälle (= 15 Prozent) Temperaturen über 38° aufwiesen und ein weiterer Fall (= 5 Prozent) eine Temperatur zwischen 37·5 und 38°. Die Temperatursteigerungen nach den Typhuseinzelimpfungen waren geringer: Temperaturen über 38° wurden überhaupt nicht beobachtet, solche über 37·5° in 11 Prozent.

Auch diese Beobachtungsreihe ergibt also, daß durch die kombinierte Impfung keine Verstärkung der Reaktionen eintrat.

Weiterhin wurden in der Krankenabteilung des Instituts von Herrn Prof. Friedemann Versuche über Wiederimpfung mit Mischimpfstoff gemacht, und zwar an Soldaten, die 3 bis 9 Monate vorher sowohl gegen Typhus als gegen Cholera geimpft worden waren. Es ist üblich, bei der Wiederimpfung eine einmalige Einspritzung von 1 ccm des Typhus- bzw. des Choleraimpfstoffes zu machen; dementsprechend erhielten unsere Versuchspersonen gleichzeitig je 1 ccm beider Impfstoffe. Hiernach traten nun ziemlich starke Reaktionen auf: von 20 geimpften Personen blieb nur bei 9 die Temperatur unter 38°, 8 hatten Höchsttemperatur zwischen 38 bis 39°, 3 von 39° und darüber. Auch war die Impfstelle in den meisten Fällen gerötet, geschwollen und schmerzhaft. Wie bei den oben beschriebenen Erstimpfungen stammten der Choleraimpfstoff aus der Kaiser



Wilhelms-Akademie, der Typhusimpfstoff aus dem Institut „Robert Koch“. Um festzustellen, ob die zuletzt verwendeten Impfstoffe an sich besonders stark wirksam waren, wurden zum Vergleich mit denselben beiden Proben — die allerdings inzwischen etwas abgelagert waren — Einzelimpfungen vorgenommen, und zwar wurden je 13 schon früher geimpfte Soldaten einer Wiederimpfung mit 1 ccm des Typhus- bzw. des Choleraimpfstoffes unterzogen. Der Verlauf dieser Impfungen war durchaus mild; nennenswerte subjektive Beschwerden fehlten, und von den 13 Typhusgeimpften hatten nur 2, von den Cholerageimpften keiner eine Temperatursteigerung über 38°. Hiernach scheint es, daß die nach der kombinierten Wiederimpfung beobachteten starken Reaktionen nicht einer besonderen Beschaffenheit der betreffenden Impfstoffe zuzuschreiben sind, sondern es scheinen die bei der einmaligen Wiederimpfung benutzten Mengen der Impfstoffe zu groß zu sein, als daß sie ohne Beschwerden gleichzeitig gegeben werden könnten. Wenn auch die aufgetretenen Reaktionen in keinem Falle irgendwie bedenklich waren, so kann doch im allgemeinen die gleichzeitige Wiederimpfung mit je 1 ccm Typhus- und Choleraimpfstoff nicht empfohlen werden; vermutlich wird bei den Wiederimpfungen auch weniger als bei den Erstimpfungen ein Bedürfnis vorliegen, die Impfung zu vereinfachen und Zeit zu sparen.

Bei der Erstimpfung dürfte dagegen insbesondere bei Massenimpfungen öfters ein solches Bedürfnis vorliegen, da die gleichzeitige Impfung weniger Zeit und Mühe kostet; auch den zu impfenden Personen wird die Vereinfachung des Verfahrens zweifellos willkommen sein. Immerhin wird es sich, da die im Gebrauch befindlichen Impfstoffe erfahrungsgemäß nicht ganz gleichmäßig wirken, empfehlen, über die Wirkung der kombinierten Impfung, die Verwendung von Impfstoffen verschiedener Herkunft und verschiedenen Alters noch weitere Erfahrungen zu sammeln; dabei wird man jedenfalls keine zu frischen Impfstoffe benutzen dürfen (s. u.).

Ein größerer Versuch mit kombinierter Erstimpfung ist nun auf Veranlassung des Instituts vom Kreisarzt für Plonsk in Wyszogrod angestellt worden. Während bei den oben ausgeführten Impfungen die beiden Impfstoffe nachträglich gemischt wurden, kam hier ein fertiger Mischimpfstoff zur Verwendung, der in 1 ccm $^1/_3$ Öse Typhus und 1·2 Ösen Cholera enthielt. Es ist das der gleiche Impfstoff, der zu den Meerschweinversuchen benutzt wurde. Wie uns mitgeteilt wird, wurden bei 800 Impfungen eine nachteilige Wirkung nicht beobachtet, auch keine stärkeren Reaktionen, als sonst bei Impfungen gegen Typhus und Cholera allein bisher wahrgenommen worden sind. Hiernach dürfte in geeigneten Fällen

die Benutzung eines derartigen Mischimpfstoffes zweckmäßig sein; es wird sich dabei aber immer empfehlen, denselben vorher zunächst an einer kleinen Anzahl von Personen zu erproben.

5. Vergleichende Immunisierungsversuche mit auf verschiedene Weise abgetöteten Typhusbazillen.

Nach Versuchen von Dr. Ishiwara.

Die nachfolgenden Versuche beziehen sich auf die Frage, ob Impfstoffe, die aus denselben Kulturen nach 4 verschiedenen Verfahren, nämlich durch Abtötung bei 60°, bei 54°, durch Zusatz von 0·5 Prozent Karbol (zur lebenden Kultur) und von 10 Prozent Äther, gewonnen wurden, in ihrer antigenen Wirkung Unterschiede zeigen. Die Versuche wurden im Jahre 1913 von Dr. Ishiwara ausgeführt, jedoch aus äußeren Gründen nicht zum Abschluß gebracht. Die Protokolle, die mir von Herrn Geheimrat Neufeld übergeben worden sind, sollen, obgleich sie offenbar kein endgültiges Urteil über die einzelnen Verfahren gestatten, hier als Beitrag zu der schon an anderen Stellen mehrfach bearbeiteten Frage mitgeteilt werden.

Die Impfstoffe wurden stets von demselben Stamm Typhus 151 hergestellt und wenige Tage nach der Herstellung injiziert; die durch Erhitzen gewonnenen Impfstoffe erhielten keinen Karbolzusatz. Die Meerschweinchen waren etwa 250 g schwer.

Tabelle XIX.

Versuch vom 9. VII. 1913.

Nachgeprüft nach 13 bis 16 Tagen mit 1 Öse.

	Menge des Impfstoffs			Im ganzen tot
	0·2	0·06	0·02	
60°-Impfstoff	2—0	2—0	2—2	6—2
54°-Impfstoff	2—0	2—0	2—2	6—2
Karbolimpfstoff . . .	2—0	2—0	2—2	6—2
Ätherimpfstoff . . .	2—0	2—0	2—1	6—1
Im ganzen tot . . .	8—0	8—0	8—7	

2—0 bedeutet: 2 Versuchstiere, davon keins gestorben.

Im ersten Versuch schützten alle Impfstoffe in den Dosen von 0·2 und 0·06 Ösen vollkommen, während von den mit 0·02 Ösen vorbehandelten Tieren nur 1 am Leben blieb (Ätherimpfstoff). Ein Unterschied der Wirkung bei den 4 Impfstoffen kann aus diesem Versuche nicht gefolgert werden.

Tabelle XX.

Versuch vom 11. IX. 1913.

	Vorbehandelt mit 0·04 Öse. Nachgeprüft nach Tagen			Vorbehandelt mit 0·06 Öse. Nachgeprüft nach Tagen				Vorbehandelt mit 0·1 Öse. Nachgeprüft nach Tagen		Im ganzen tot
	14	21	28	12	22	28	35	21	31	
60°-Impfstoff	+	+	0	+	+	0	0	0	0	9—4
54°-Impfstoff	0	+	0	0	0	0	0	0	0	9—1
Karbolimpfstoff	+	+	0	+	+	0	+	+	+	9—7
Ätherimpfstoff	0	+	0	0	+	+	0	0	0	9—3
Im ganzen tot	12—6			16—7				8—2		

Beim zweiten Versuch wurde die Impfstoffmenge nur zwischen 0·04 und 0·1 Öse abgestuft; die Nachprüfung geschah, da die Kultur inzwischen nach 9maliger Tierpassage an Virulenz erheblich zugenommen hatte, mit $^1/_2$ Öse. Dabei wurde auch die Zeit zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung abgestuft, und zwar in der in Tabelle XX näher angegebenen Weise, indem alle 8 bis 10 Tage aus jeder der 4 Versuchsreihen je 1 Tier nachgeprüft wurde. Damit sollte zugleich ein Anhaltspunkt für die optimale Zeit der Nachinfektion gewonnen werden, worüber wir damals noch keine genauere Erfahrung hatten.

Daß die Kultur virulent war, wurde jedesmal durch Kontrollen festgestellt, und wenn Schwankungen in der Virulenz vorgekommen sind, so betrafen sie immer die Tiere aus den 4 Reihen gleichmäßig. Immerhin gibt das Verfahren wohl nicht so einheitliche Resultate, wie das später von mir angewendete, nämlich der gleichzeitigen Infektion möglichst aller Tiere eines Versuches.

Die größten Verluste zeigten die mit dem Karbolimpfstoff, die kleinsten die mit dem auf 54° erhitzten vorbehandelten Tiere. Das Ergebnis spricht also im Sinne der Autoren, die die Abtötung bei niedrigen Temperaturen für vorteilhaft halten. Bei der immerhin geringen Zahl der Versuchstiere möchten wir aus dem Versuch keinen endgültigen Schluß in diesem Sinne ziehen; zur Entscheidung der Frage würden größere Versuchsreihen nötig sein. Für die Praxis wird man jedenfalls am besten tnn, bei dem Leishmanschen Verfahren zu bleiben, das immerhin eine schonendere Abtötung gewährleistet. Bezüglich der Carbolabtötung sei erwähnt, daß dieselbe bei Pest schlechte Resultate ergab (Deutsche Pestkommission).

Auch die von anderen Autoren mitgeteilten einschlägigen Versuche lassen wohl noch kein endgültiges Urteil über die Frage zu, welche Art



der Abtötung für Typhusbazillen die beste ist. Einige dieser Versuche seien hier kurz erwähnt. Vincent verglich lebende Kulturen, bei 53 bis 55° abgetötete und darauf sensibilisierte Bazillen sowie ein mit Äther versetztes Autolysat im Meerschweinchenversuch, offenbar ohne sehr deutliche Unterschiede zu erhalten; nähere Angaben werden nicht gemacht. Derselbe Autor fand bei 100° abgetötete Typhuskulturen unwirksam, was Chantemesse bestritt. Castellani fand lebende, bei 50° abgeschwächte Bazillen wirksamer als tote. Levy, Blumenthal und Marxer prüften, ebenfalls mittels aktiver Immunisierung von Meerschweinchen, durch verschiedene schonende Verfahren (Glyzerin, Harnstoff, Milchzucker) abgetötete Typhusbazillen.

Die Methode der intravenösen Vorbehandlung von Kaninchen mit nachfolgender Titrierung des Serums auf Antikörper (meist Agglutinine und Komplementablenkung, daneben auch Bakterizidie im Plattenversuch und Bakteriotropine) wurde mehrfach zum Vergleich der antigenen Wirkung verschiedener Typhusimpfstoffe benutzt, so von Negre und von Löwy, die trotz Abweichungen im einzelnen darin übereinstimmen, daß durch Hitze oder Äther abgetötete Bazillen mehr Agglutinin, lebende sensibilisierte dagegen mehr Bakteriolysin und Bordetsche Antikörper erzeugen, während Liebermann und Acel nach Injektion nicht sensibilisierter lebender, nach Besredka sensibilisierter und mit Karbol abgetöteter Bazillen Agglutinine und Lysine etwa gleich gut auftreten sahen. Reiter und Silberstein immunisierten Tauben mit zahlreichen Impfstoffen und untersuchten das Serum auf Agglutinine und phagozytäre Antistoffe, sie fanden am schonendsten die Abtötung mit Chloroform und mit Ozon, danach mit Äther und durch 60° Erhitzung, weniger günstig war Abtötung mit Karbol. M. Wassermann fand die Agglutininbildung bei einigen Kaninchen, die er teils mit bei 60° teils bei 53° (aber 24 Stunden lang) erhitzten Typhusbazillen intravenös behandelte, etwa gleich stark; im Plattenversuch waren Bakteriolysine überhaupt nicht nachweisbar (offenbar war der benutzte Typhusstamm serumfest).

6. Vergleichende Beobachtungen am Menschen über die Reaktionen nach 60°- und 54°-Typhusimpfstoff.

Als Vorzug der nach Leishmans Vorschlag bei möglichst niedriger Temperatur abgetöteten Typhusbazillen für die Schutzimpfung wird vielfach angegeben, daß solche Impfstoffe geringere Erscheinungen bei den geimpften Personen hervorrufen sollen, als wenn die Abtötung bei höherer Temperatur erfolgt. Fornet meint, bei den neueren Impfstoffen werde



„nicht mehr wie früher denaturiertes, sondern möglichst natives Eiweiß in den Körper eingeführt. Der Impfstoff wirkt dann nicht mehr als Fremdkörper, sondern wie ein beinahe physiologischer Reiz." Offenbar sehen viele Autoren den Grund, weshalb bei den von Kolle, Kutscher und Hetsch ausgeführten Impfungen der südwestafrikanischen Truppen so starke Reaktionen auftraten, darin, daß die betreffenden Impfstoffe bei 60° abgetötet waren, obwohl es doch am nächsten liegt, den Unterschied zwischen den Folgeerscheinungen bei diesen und bei den später in Amerika, England usw. ausgeführten Schutzimpfungen darin zu suchen, daß hier sehr viel kleinere Mengen gegeben wurden.

Typhus-Erstimpfungen mit Impfstoffen vom 4. Juli.

	Name	Temperatur in Grad C.	Schmerzen	60°-Impfstoff rechte Brust	54°-Impfstoff linke Brust
21. VII.	J.	36·6	bdsts. gleichmäßig	geringe Rötung	Geschwulst 8 × 5 cm tief rosenrot
25. VII.	T.	36·8	bdsts. gleich gering	geringe Rötung	Geschwulst 10 × 6 cm tiefrot
26. VII.	W.	36·7	gering bdsts.	geringe Rötung	5 Markstück große Schwellung
	G.	36·4	—	—	—
	R.	36·7	links	—	kaum gerötet
	H.	36·5	links	—	5 Markstück große Schwellung
	J.	36·6	rechts	8 cm große Schwellung	6 cm Rötung
	Sch.	36	—	—	—
	C.	36·8	links	—	Schwellung 10 cm starke Rötung
	P.	35·8	—	5 cm	5 cm
28. VII.	Sch.	36·8	—	4 cm	—
	K.	36·4	bdsts.	—	—
	M.	36·8	—	—	—
	D.	36	—	—	—
	A.	36·6	bdsts.	—	—
	L.	36·8	rechts	8 × 8 cm Rötung und Schwellung	8 × 8 cm Rötung und Schwellung
	M.	36·9	—	5 × 5 cm bdsts. Rötung	

Wir haben nun aus denselben Typhusstämmen, die auf dem gleichen Nährboden gezüchtet waren, gleichzeitig zwei (polyvalente) Impfstoffe hergestellt und den einen auf höchstens 54°, den anderen auf 60° erhitzt, dann mit Karbol versetzt und nach 3 Wochen einer Anzahl von Erstimpflingen je $^1/_2$ ccm injiziert. Bei den Versuchen, die von Herrn Prof.

Friedemann in der Krankenabteilung des Instituts gemacht wurden, rief der 60°-Impfstoff keine stärkeren Allgemeinreaktionen hervor, als der bei 54° gewonnene. Bezüglich der örtlichen Reaktionen wurden beide Impfstoffe von Herrn Privatdozenten Dr. Lippmann in der Weise verglichen, daß jede Versuchsperson auf der einen Körperseite $^1/_4$ ccm des 54°-, auf der anderen die gleiche Menge des 60°-Impfstoffs erhielt; dabei hat, wie das vorstehende Protokoll zeigt, meist gerade der 54°-Impfstoff stärkere Lokalreaktionen ergeben, als der 60°-Impfstoff. Der erstere übt also zum mindesten in den ersten Wochen nach der Herstellung eine stärkere Reizwirkung aus (vgl. Tabelle S. 395); bei einer 5 Wochen später vorgenommenen Prüfung war kein deutlicher Unterschied vorhanden.

7. Vergleichende Beobachtungen am Menschen über die Reaktionen nach frischem und abgelagertem Typhusimpfstoff.

(Nach Versuchen von Dr. Lippmann.)

Nachdem mehrfach nach frischem Impfstoff starke Beschwerden aufgetreten waren, wurden unter völlig gleichen Bedingungen von derselben Typhuskultur (monovalente) Impfstoffe hergestellt und einerseits möglichst frisch, d. h. etwa 4 bis 7 Tage nach der Abtötung, andererseits nach etwa 4 Wochen injiziert. Die Versuche wurden im Winter 1914/15 von Herrn Privatdozenten Dr. Lippmann gemacht, dem die starke Wirkung des frischen Impfstoffes zuerst aufgefallen war; dabei wurde, um die individuellen Unterschiede auszuschalten, im ersten Versuch (Versuch A des Protokolls) die lokale Reizwirkung in der Weise geprüft, daß jede Versuchsperson auf der einen Körperseite die halbe Dosis des einen, auf der anderen die halbe Dosis des zweiten Impfstoffes erhielt. Die Unterschiede waren, wie das nachstehende Protokoll zeigt, sehr deutlich: bei 6 Personen ergab der frische Impfstoff 4 mal, der ältere keinmal starke Lokalreaktionen. Noch stärker war der Unterschied in Versuch B; hier, wo die ganze Dosis von einem Impfstoff gegeben wurde, zeigten von 6 mit dem frischen Impfstoff gespritzten Personen 5 sehr starke, 1 starke Lokalreaktion, die 6 mit dem älteren Impfstoff reagierten gering oder gar nicht lokal.

Protokoll. Typhusimpfungen an Menschen (Dr. Lippmann).

Zur Verwendung gelangen Impfstoff „Frisch“ und Impfstoff „Alt“ des Königlichen Instituts für Infektionskrankheiten.

A. Lokalreaktion.

Erstimpflinge; erste Impfung.



Links werden $^1/_4$ ccm „Frisch", rechts $^1/_4$ ccm „Alt" subkutan gleichzeitig in die Brust gespritzt.

Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Maximaltemperatur
links (Frisch)		rechts (Alt)		
1. 3 ccm	mäßig	0 ccm	ganz gering	36·8
2. 5	sehr stark	2	gering	38·2
3. 2 $^1/_2$	gering	0	„	37·6
4. 6	sehr stark	3	mäßig	38·4
5. 3	stark	Hämatom	gering	37·3
6. 5	„	0	0	37·2

B. Allgemeinreaktion.

6 Patienten (Erstimpflinge; erste Impfung) erhalten $^1/_2$ ccm Impfstoff („Frisch") in die linke Brust gespritzt.

Allgemeingefühl	Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Maximaltemperatur
1. Gliederschmerzen	5 ccm	sehr stark	38·5
2. Glieder- und Kopfschmerzen .	6	„ „	37·9
3. Kreuzschmerzen	5	„ „	38·2
4. Allgemeines Unwohlsein . .	4	„ „	37·4
5. 0	3	stark	37·4
6. Kopfschmerzen	5	sehr stark	38·8

(6 Patienten, Erstimpflinge; erste Impfung) erhalten $^1/_2$ ccm Impfstoff („Alt") in die linke Brust gespritzt.

Allgemeingefühl	Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Maximaltemperatur
1. 0	2 ccm	gering	36·5
2. 0	0	0	36·4
3. 0	0	0	36·3
4. Gliederschmerzen	3	ganz gering	36·9
5. Schlechter Schlaf	0	0	37·1
6. 0	0	0	36·2

Zur Beurteilung der Allgemeinreaktion sind nur die Personen der Gruppe B zu verwerten. Bei dem frischen Impfstoff stieg die Körperwärme stets über 37°, in der Hälfte der Fälle über 38°; bei dem älteren Impfstoff dagegen war 37·1 die höchste Temperatur.

Die Protokolle, für deren Überlassung ich Herrn Dr. Lippmann zu Dank verpflichtet bin, dürften auch von praktischem Interesse sein. Bei den Massenimpfungen, wie sie heute im Heere vorgenommen werden, kommen freilich aus äußeren Gründen kaum Impfstoffe früher als mehrere Wochen nach der Herstellung zur Verwendung; bei Impfungen in kleinerem Maßstabe ist das aber eher der Fall und vielleicht hat seinerzeit bei den Impfungen der südwestafrikanischen Truppen auch dieser Umstand an dem Zustandekommen der starken Reaktionen mitgewirkt.

Für die Praxis ist hiernach von der Benutzung frischer Impfstoffe abzuraten, gleichviel ob die stärkeren Reaktionen durch das spezifische Antigen oder durch unspezifische Bakteriengifte bedingt sein mögen (vgl. S. 374).

Allgemeine Ergebnisse.

Im folgenden sollen die Schlußfolgerungen, die aus den oben mitgeteilten Versuchen zu ziehen sind, besprochen werden, insbesondere mit Rücksicht darauf, inwieweit die Versuche uns Anhaltspunkte dazu bieten, den praktischen Wert der Typhus- und Choleraschutzimpfung überhaupt und die Vorzüge einzelner Modifikationen des Verfahrens zu beurteilen. Dabei werden die Ergebnisse des ersten Abschnittes ausführlicher besprochen, die der übrigen, bei denen keine Fragen allgemeiner Art zu erörtern sind, kurz in Schlußsätzen zusammengefaßt.

1. Zunächst sei nochmals auf zwei wesentliche Punkte hingewiesen, die im Verlauf der Arbeit bereits mehrfach berührt wurden, und die von einem großen Teil der früheren Untersucher auf diesem Gebiet nicht genügend berücksichtigt worden sind: Es sind das einmal die quantitativen und die damit eng zusammenhängenden zeitlichen Verhältnisse des Immunitätsverlaufes und zweitens die Ungleichmäßigkeiten im Ausfall der Infektion, die zur Folge haben, daß im allgemeinen nur aus größeren Versuchsreihen einigermaßen sichere Schlüsse zu ziehen sind.

Neben der Individualität der Versuchstiere beeinflußt die wechselnde Virulenz der Kulturen den Ausgang in hohem Maße, und zwar selbst dann, wenn man immer dieselben Stämme und einen sorgfältig und anscheinend gleichmäßig hergestellten Nährboden benutzt. Es sei hier bemerkt, daß wir an mehreren Typhuskulturen wiederholt das auffallende Ereignis einer sehr erheblichen Virulenzsteigerung z. B. bei Ty 17 Steigerung der tödlichen Dosis von 1 Öse auf $^1/_{16}$ Öse beobachtet haben, ohne daß inzwischen

eine einzige Tierpassage erfolgt war; auch in dieser Hinsicht ist offenbar die Neigung der Typhusbazillen zu „spontanen" Variationen größer, als man bisher meist annahm. Andererseits sahen wir schnelle Virulenzabnahme, so daß zeitweise 1 Öse nicht tötete, ohne Verminderung der Beweglichkeit. Aber auch die Feststellung der jeweils kleinsten tödlichen Dosis genügt offenbar nicht, um die Schwere der Infektion zu beurteilen; dasselbe hat sich bekanntlich bei der Wertbestimmung der gegen Rotlauf, Pneumokokken und Streptokokken gerichteten Immunsera ergeben. Auch hier sind, ebenso wie wir es für die Versuche mit aktiver Typhusimmunisierung fordern zu sollen glauben, nur solche Ergebnisse streng miteinander zu vergleichen, bei denen die Infektion gleichzeitig aus demselben Kulturröhrchen geschieht. Ohne hier näher darauf einzugehen, möchten wir die Vermutung aussprechen, daß es sich bei solchen Unterschieden in der Schwere der Infektion, die nicht in einer Verschiedenheit der kleinsten tödlichen Dosis zum Ausdruck kommen, hauptsächlich um Unterschiede der Wachstumsenergie, der Vermehrungsgeschwindigkeit der Bakterien im tierischen Organismus handeln dürfte. Bei unseren Versuchen zeigt sich die Ungleichartigkeit der Infektion u. a. auch darin, daß z. B. in Versuch I von 57 Meerschweinchen, die der Infektion trotz der Vorbehandlung erlagen, nur ein einziges später als 24 Stunden nach der Einspritzung starb, während in anderen Versuchen (Versuch XII, IIIa, IVa) bei Nachprüfung mit demselben Typhusstamm die verspäteten Todesfälle bei den vorbehandelten Tieren sehr häufig waren.

Bezüglich der quantitativen Verhältnisse ergab sich in größeren mannigfach variierten Versuchsreihen ein gesetzmäßiges Verhalten derart, daß, je größer die Antigenmenge, um so höher die erzielte Immunität ist.

Gleichzeitig tritt die Immunität scheinbar auch um so früher ein, je höher die Antigenmenge ist, d. h. die Immunität erreicht nach größeren Impfstoffdosen früher den Grad, bei dem sie durch die jeweils gewählte Infektion überhaupt erst nachweisbar ist. Der Höhepunkt der Immunität wurde verhältnismäßig spät, etwa in der fünften Woche, erreicht. Über die Dauer der Immunität gestatten die Versuche kein abschließendes Urteil; doch ergaben sich Anhaltspunkte dafür, daß die Immunität in unseren Versuchen nach etwa fünf Monaten bereits im Abklingen war.

Zuweilen gelang mit großen Dosen von Typhusimpfstoff ein so weitgehender Schutz, daß die individuellen Unterschiede der Versuchstiere ausgeschaltet erschienen, so z. B. im Versuch I bei Vorbehandlung mit $1^1/_2$ Ösen. Kleinere Dosen wirkten erheblich schlechter und unsicherer, jedoch war das Absinken der immunisatorischen Wirkung bei Verringerung der Impfstoffmenge durchaus unregelmäßig, und individuelle Verschieden-

heiten der Tiere traten hier sehr stark hervor. Selbst die Vorbehandlung mit $^1/_{20000}$ Öse abgetöteter Typhuskultur hatte noch eine ganz deutlich nachweisbare Immunität zur Folge.

Diese Versuchsergebnisse erscheinen uns nicht nur deswegen von Interesse, weil sie uns lehren, Fehlschlüsse zu vermeiden, die sich insbesondere bei der Beurteilung kleinerer Versuchsreihen leicht ergeben können, sondern vor allem deshalb, weil sie unserer Überzeugung nach weitgehende Ähnlichkeit mit dem Verhalten des schutzgeimpften Menschen haben. Man hat es oft als einen Gegensatz hingestellt, daß die Vorbehandlung mit abgetöteter Kultur bei unseren Versuchstieren einen sicheren, beim Menschen dagegen einen sehr zweifelhaften Schutz ergeben soll, und man hat das als einen weiteren Beweis für die Anschauung angesehen, daß bei der natürlichen Infektion des Menschen vom Darm aus in jeder Hinsicht ganz andere Verhältnisse vorliegen, als bei der künstlichen Infektion der Meerschweinchen vom Peritoneum aus: im ersteren Fall sei daher auch eine grundsätzlich andere Art der Immunisierung (nicht etwa nur ein höherer Grad von Immunität) erforderlich. Manche Autoren glauben, daß gegenüber der natürlichen Infektion nur die Verwendung lebender Kulturen, andere wiederum, daß nur eine Immunisierung vom Darm aus zum Ziel führen könne. Unsere Versuche zeigen uns nun ein ganz ähnliches Bild wie die Statistiken der Typhusimpfungen am Menschen: nur ausnahmsweise, und zwar nur mit sehr großen Dosen, wahrscheinlich auch nur bei nicht zu schwerer Nachimpfung, gelang ein annähernd sicherer, dabei anscheinend zeitlich ziemlich eng begrenzter Schutz, während in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Ergebnis durchaus unregelmäßig war, ohne daß wir erkennen können, weshalb das eine Tier der Infektion erliegt, während das andere gesund bleibt.

Unseres Erachtens bieten derartige Ergebnisse eine weitgehende Analogie mit dem Erfolg der Typhusschutzimpfung beim Menschen: Auch hier sehen wir aufs deutlichste den Einfluß individueller Verschiedenheit, auch hier finden wir in der Regel nur einen Teil der Schutzgeimpften immun, auch hier scheinen, ähnlich wie bei unseren Versuchstieren, Impfungen mit kleinen Antigenmengen nicht wirkungslos zu sein. Zweifellos ist es beim Menschen sehr schwer, einen annähernd vollkommenen Schutz zu erreichen; eine Infektion mit besonders virulenten Erregern oder eine häufig wiederholte Zufuhr von virulenten Keimen wird in der Regel die Immunität brechen, so daß sich der Einfluß der Schutzimpfung dann höchstens in einem leichteren Verlauf der Krankheit äußern kann. Solche ungünstigen Verhältnisse haben vermutlich bei den im Jahre 1904/05 in Südwestafrika kämpfenden deutschen Truppen vorgelegen, von denen



wir als sicher annehmen möchten, daß sie entsprechend der Vorbehandlung mit großen Impfstoffdosen einen besonders hohen Impfschutz besessen haben.

In die Frage nach dem praktischen Erfolg der Schutzimpfung ist unseres Erachtens dadurch eine gewisse Verwirrung hineingetragen worden, daß wiederholt Modifikationen des Verfahrens angegeben worden sind, die meist auf Grund von Statistiken, manchmal auch wohl nur auf Grund theoretischer Erwägungen mit dem Anspruche auftraten, einen besseren Schutz als die früheren Verfahren oder sogar einen annähernd vollständigen Schutz zu gewähren. So glaubte — um nur ein Beispiel zu nennen — Vincent seinem Impfstoffe (mit Äther versetztes Autolysat von Typhusbazillen oder mit Äther abgetötete Bazillen) eine besonders sichere Wirkung zuschreiben zu sollen, insbesondere auf Grund der Erfahrungen bei einer Epidemie in Avignon, sowie einer anderen in Paimpol, wo von den Schutzgeimpften kein einziger, von den Nichtgeimpften ein sehr hoher Prozentsatz erkrankte. Auch Marx führt diese Ergebnisse neuerdings als beweisend an. Es sei daher hervorgehoben, daß sich wenigstens in den uns zugänglichen Arbeiten von Vincent gar keine genauen Angaben über die Einzelheiten, insbesondere über den zeitlichen Verlauf der Infektionen, über die Daten, an denen die Schutzimpfung ausgeführt wurde, usw. finden, so daß es gar nicht möglich ist, daraus ein Urteil über die Wirksamkeit der Impfung sich selbst zu bilden; insbesondere läßt sich nicht ersehen, ob der Autor den Hauptfehler solcher Statistiken vermieden hat, ob er nämlich als Kontrollfälle nur solche Fälle gerechnet hat, die zu einer Zeit erkrankten, wo bei den Schutzgeimpften der Impfschutz bereits eingetreten war.

Daß man durch eine bestimmte Modifikation der Typhusschutzimpfung einen vollkommenen Schutz beim Menschen erzielen kann, ist wohl bis heute leider nicht erwiesen. Wenn wir nun aber immer wieder trotz der Impfungen nicht nur Infektionen, sondern auch schwere Infektionen und Todesfälle auftreten sehen, so erregt das natürlich leicht Zweifel, ob die Schutzimpfung überhaupt eine Wirkung hat, da es in der Praxis fast nie möglich ist, eine größere Anzahl von Kontrollpersonen zu beobachten, die, ohne geimpft zu sein, gleichzeitig unter den gleichen Bedingungen leben. Solche Zweifel kommen bei unseren Meerschweinchenversuchen angesichts der Kontrollen nicht in Betracht: die Tiere, die nicht der Infektion erliegen, sind zweifellos durch die Vorbehandlung immun geworden, und dennoch sehen wir in den meisten Fällen andere genau so vorbehandelte Tiere, die gar keine erkennbare Immunität, und oft noch andere, die, wie ihr verspäteter Tod zeigt, eine unvollkommene Immunität haben. Wir möchten in diesem Verhalten eine Stütze für die Anschauung sehen, daß zwischen



der Immunität gegenüber der natürlichen Typhusinfektion des Menschen und der Immunität, die wir bei unseren Meerschweinchen gegenüber der künstlichen Infektion erzeugen, ein grundsätzlicher Unterschied nicht besteht.

2. Verschiedene Typhusstämme zeigten im abgetöteten Zustande gewisse Unterschiede in ihrer immunisatorischen Wirksamkeit. Ein alter, für Meerschweinchen gänzlich avirulenter Typhusstamm, der zeitweise spontane Ausflockung zeigte, war im Vergleich mit den übrigen Stämmen durchschnittlich recht schlecht wirksam; er zeigte jedoch bei Prüfung zu verschiedenen Zeiten starke Schwankungen in seiner Immunisierungsfähigkeit. Offenbar handelt es sich um eine in allmählicher Degeneration begriffene und in ihren Eigenschaften sehr labile Kultur.

Schon mit Rücksicht auf solche Vorkommnisse dürfte es sich empfehlen, zur Herstellung von Impfstoffen stets mehrere Stämme zu mischen; dafür läßt sich weiterhin auch die Möglichkeit anführen, daß Unterschiede im Rezeptorenapparat der Typhusstämme vorkommen können. In unseren Versuchen haben sich solche Unterschiede allerdings nicht gezeigt. Bei drei in dieser Hinsicht näher untersuchten Stämmen war der Impfschutz gegenüber der Infektion mit der gleichen Kultur nicht stärker ausgesprochen als gegenüber einem fremden Stamme.

3. Bezüglich des Alters der Impfstoffe sahen wir bei einigen alten Proben von Choleraimpfstoff eine Abscheidung von kleinen harten Bröckeln, die an der Oberfläche der Flüssigkeit schwammen. Eine derartige Probe erwies sich als immunisatorisch unwirksam.

Im übrigen konnten wir beim Vergleich von frischen und alten aus den gleichen Stämmen hergestellten Impfstoffproben (bei Typhus bis $^1/_2$ Jahr, bei Cholera etwa 1 Jahr nach der Herstellung), keine Verringerung der Wirksamkeit nachweisen; weder die Bildung eines starken schleimigen Bodensatzes noch die autolytische Aufhellung, die insbesondere beim Choleraimpfstoff meist sehr stark ist, scheint die Wirksamkeit zu beeinflussen.

Da fast alle Cholerastämme, insbesondere die frischen, u. E. zur Gewinnung von Schutzimpfstoff besonders geeigneten Kulturen, schon innerhalb weniger Tage sehr starke Autolyse zeigen, so kann eine Beurteilung des Antigengehaltes von gebrauchsfertigen Impfstoffen auf Grund einer Durchsichtigkeitsprobe nicht als zulässig anerkannt werden.

4. Bei gleichzeitiger Immunisierung mit Cholera- und Typhusimpfstoff sahen wir bei zahlreichen Untersuchungen an schutzgeimpften Menschen Antikörper gegen Cholera (Pfeifferscher Versuch, daneben Agglutination) und Typhus (Agglutinine) mindestens ebenso reichlich auftreten wie nach der entsprechenden Einzelimpfung. Auch im Tierversuch war die Vor-



behandlung mit Mischimpfstoff anscheinend ebenso wirksam wie mit Einzelimpfstoff.

Bei zahlreichen Erstimpfungen (dreimalige Einspritzung von Cholera-Typhus-Mischimpfstoff) wurden keine stärkeren Reaktionen als sonst nach Einzelimpfungen beobachtet, so daß solche Impfungen in geeigneten Fällen empfohlen werden können. Dagegen traten bei einigen Wiederimpfungen (gleichzeitig je 1 ccm Cholera- und Typhusimpfstoff) ziemlich starke Reaktionen auf.

5. Bei einigen Versuchen an Meerschweinchen schienen bei 54° abgetötete Typhusbazillen besser zu immunisieren als solche, die auf 60° erhitzt waren; durch Karbolzusatz abgetötete Bazillen erschienen am wenigsten wirksam. Die Versuche sind aber unseres Erachtens ebensowenig wie die von anderer Seite mitgeteilten einschlägigen Versuche zahlreich genug, um einen sicheren Schluß zuzulassen. Für die Praxis wird man das immerhin schonendere Verfahren der Abtötung bei niederer Temperatur nach Leishman gewiß als das zurzeit empfehlenswerteste ansehen dürfen.

6. Am Menschen ergab im Gegensatz zu der Meinung mancher Autoren ein etwa 3 Wochen alter bei 54° hergestellter Typhusimpfstoff stärkere örtliche Reaktionen als ein gleichzeitig aus derselben Kultur bei 60° gewonnener Impfstoff. Nachdem beide Impfstoffe einige Wochen länger abgelagert waren, ergab sich kein erheblicher Unterschied mehr.

7. Ein frischer in der ersten Woche nach der Herstellung benutzter Typhusimpfstoff rief nach Beobachtungen von Dr. Lippmann sehr viel stärkere örtliche und allgemeine Reaktionen hervor, wie ein ebenso hergestellter, aber mehrere Wochen abgelagerter Impfstoff. Für die Praxis ist daher die Verwendung abgelagerter Impfstoffe zu empfehlen.



Literaturverzeichnis.

Bernhardt, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXIX. S. 219.
Besredka, *Bulletin Pasteur.* 1913. p. 665 et 705.
Bessau, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. Nr. 17.
Besserer und Jaffé, *ebenda.* 1905. Nr. 51.
Braun und Feiler, *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* Bd. XXI. S. 447; Feiler, *ebenda.* Bd. XXIV. p. 411.
Bürgers, Schermann und Schreiber, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXX. S. 119.
Castellani, *Lancet.* 1913. S. 595.
Derselbe, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXXVII. S. 63.
Chantemesse, *Bull. soc. biol.* 1913. Bd. LXXIV. S. 924, 982 u. 1038.
Friedberger und Moreschi, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 49.
Dieselben, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1905. S. 1409.
Dieselben, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXIX. S. 453.
Händel, *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt.* Bd. XXX. S. 363.
Kolle, *Klinisches Jahrbuch.* 1905. S. 139.
Kutscher und Hetsch, *ebenda.* S. 146.
Levy, Blumenthal und Marxer, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XLII. S. 265.
Liebermann und Acel, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 965.
Löffler, *Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt.* Bd. I. S. 172—180.
Löwy, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 1277.
Marx, *Die experim. Diagnostik* usw. 1914. III. Aufl. S. 107.
Meinicke, Jaffé und Flemming, *Diese Zeitschrift.* Bd. LII. S. 416.
Negre, *Bull. soc. biol.* 31. V. 1913. T. LXXIV. p. 1177.
Neisser und Shiga, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 4.
Neufeld und Lindemann, *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LIV. Beiheft.
Pfeiffer und Friedberger, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1902.
Dieselben, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XLVII. S. 503.
Reiter und Silberstein, *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* 1915. Bd. XXIII. S. 443.
Schlemmer, *ebenda.* Bd. IX. S. 149.
Schmitz, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1915. S. 572.
Ungermann und Kandiba, *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt.* 1912. Bd. XL. S. 24.
Vincent, *Acad. des Sciences.* 1910. T. CL. p. 355.
Derselbe, *Ac. de Méd.* 8. X. 12. und 26. V. 13.
Derselbe, *Bull. soc. biol.* 1911. II. 269; *ebenda.* 1913. T. LXXIV. p. 847.
Wassermann, *Festschrift für Robert Koch.*
M. Wassermann, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXX. S. 204.
Wright, *Lancet.* 1901. II. p. 715.



(Aus dem Kgl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch".)
(Abteilungsvorsteher: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Neufeld.)

Beiträge zur serologischen Ruhrdiagnose.

Von

Dr. O. Schiemann,
Assistent am Institut.

1. Neuere Erfahrungen über die Unsicherheit der Widalschen Reaktion bei Shiga-Kruse-Ruhr.

Für die serologische Diagnostik der Shiga-Kruse-Ruhr galt bisher den meisten Untersuchern die Anstellung einer Reaktion nach Art des Typhus-Widal als genügend beweiskräftig, bei der die 3 in Europa häufigen Ruhrtypen (Shiga, Flexner und y) in Betracht gezogen werden. Die Methode wäre also nicht komplizierter als der Typhus-Widal, zu dem ja auch 2 — neuerdings bei der Häufigkeit des Paratyphus A an manchen Stellen wohl auch 3 — Stämme zur Typhusdiagnose verwendet werden (Ty, Paraty A und B).

Eine positive Agglutination mit Shiga-Kruse-Bazillen galt, da normales Menschenserum nur ganz geringe Agglutininmengen enthalten sollte, bereits von 1:50 ab als diagnostisch beweisend, und zwar auch dann, wenn daneben y- oder Flexnerbazillen ebenso hoch oder noch höher agglutiniert werden. Während die serologische Diagnose der letzteren beiden Typen überhaupt erst von 1:100 ab gerechnet wird — da in niedrigeren Verdünnungen auch normales Menschenserum wirksam sein soll — also der brauchbare Schwellenwert recht hoch gegriffen ist, galt der Shiga-Widal als eine recht empfindliche Reaktion. Wie Lentz hervorhebt, ist die Methode daher in hohem Grade für die rückschauende Diagnose und für die Feststellung von Bazillenträgern geeignet. Friedemann und Steinbock wiesen besonders auf den Wert dieser Methode in der Kriegszeit hin, wo sie oft allein imstande sei, Auskunft über eine Epidemie zu geben, da



der Nachweis der Erreger so häufig nicht gelingt, daß von verschiedenen Autoren neuerdings andere Ursachen für die europäische Ruhr und besonders die Kriegsruhr verantwortlich gemacht worden sind.

Nun ist aber auch die Spezifität der serologischen Reaktion gegenüber Shiga-Kruse-Bazillen durch neue Mitteilungen stark erschüttert worden. So hat Kutscher mitgeteilt, daß Nebenagglutinine für Shiga-Kruse-Bazillen häufig in den Sera gegen Typhus und Cholera immunisierter Soldaten auftreten. Er prüfte dann seinen Teststamm mit Typhus- und Choleraimmunserum (aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt bezogen) und fand, daß er bis 1:200 agglutiniert wurde.

Diese Mitteilung von Kutscher ist bisher nicht ganz bestätigt worden. Doch zeigen die Arbeiten von Dünner, von Friedemann und Steinbock und von Schmidt, daß unspezifische Shigareaktionen häufiger vorkommen, als man bisher annahm. Dünner fand unter 45 Sera an anderen Krankheiten als hämorrhagischer Colitis leidender Patienten (Tab. II u. III seiner Arbeit) 7mal Reaktionen bis 1:80 mit Shiga-Kruse-Bazillen; hierunter waren allerdings 4 nicht hämorrhagische Enteritisfälle. Von den 45 Untersuchten gaben 21 Nichtgeimpfte 3, 24 Typhuskranke bzw. Typhusgeimpfte 4 positive Reaktionen, so daß also zum mindesten kein sehr erheblicher Unterschied beider Gruppen bestand. Dünner weist darauf hin, daß die Befunde Kutschers wohl durch die von ihm angewandte Methode der Beurteilung: Betrachtung mit dem Mikroskop, beeinflußt wären. Schon Lentz hat die Neigung der Ruhrbazillen zu unspezifischen Zusammenklumpungen hervorgehoben und vor der mikroskopischen Beurteilung der Agglutination gewarnt. Lentz verlangt Anstellung der Reaktion im Reagenzglas (nach Kolle) und kräftiges Schütteln der Gläschen vor der Betrachtung; unspezifische Zusammenklumpungen sollen dabei verschwinden, und die Reaktion sich bequem mit bloßem Auge ablesen lassen, da der Übergang der positiven zu den negativen Reaktionen ein sehr schroffer sei, meist fänden sich in der nächsten Staffel nur ganz kümmerliche oder gar keine Flöckchen; die Erkennung mit bloßem Auge macht daher nach Lentz gar keine Schwierigkeiten.

Friedemann und Steinbock untersuchten 43 Typhusgeimpfte, nicht ruhrkranke Personen, die sie in 3 Gruppen teilen: vor längerer Zeit Geimpfte, vor 14 Tagen Geimpfte und Typhusrekonvaleszenten. Sie fanden in der ersten Gruppe (19 Fälle) gar keine Ruhragglutinine, in der zweiten Gruppe (9 Fälle) waren 2 Reaktionen bis 1:40 vorhanden, in der dritten Gruppe (15 Fälle) befanden sich eine Reaktion bis 1:80 und eine bis 1:40 mit Shiga-Kruse-Bazillen bei hohem Typhus-Widal (1:200 +). Die Fälle



der ersten Gruppe litten an Enteritis, aber ohne Schleim und Blut im Stuhl. Es war also eine gewisse, wenn auch nicht erhebliche Steigerung der Ruhragglutinine in dem von Kutscher angenommenen Sinne nachweisbar.

Schmidt erhielt bei den Sera von 74 nicht geimpften Personen 4 positive Shiga-Kruse-Reaktionen bis 1:100 und 18 bis 1:50, bei den Sera von 95 geimpften nicht ruhrkranken Soldaten 4 Reaktionen bis 1:100 und 37 bis 1:50 mit 3 verschiedenen Shiga-Kruse-Stämmen, die er abwechselnd benutzte. Es ergibt sich also eine Steigerung der positiven Reaktionen der Anzahl nach bei geimpften, jedoch eine überhaupt große Anzahl von positiven Ausschlägen auch bei nichtgeimpften und nicht ruhrkranken Personen. Dagegen fand er bei Prüfung mehrerer hochwertiger Cholera- und Typhusimmunsera keine Spur von Mitagglutination. Schmidt ist der Meinung, daß die positiven Reaktionen bei Geimpften nicht auf gemeinschaftliche Rezeptoren der Ruhr- mit den Typhus- und Cholerabazillen zurückzuführen seien, er nimmt vielmehr „eine erhöhte Flockbarkeit und Adsorbierbarkeit der Globulinfraktion des Serums Geimpfter" an. Ferner machte Schmidt die Erfahrung, daß Shiga-Kruse-Stämme bei häufigerem Umstechen oft leichter agglutinabel wurden.

Schmidt arbeitete (wie auch Dünner und Friedemann und Steinbock) nach der Kolleschen Methode, nur liest er die Resultate mit der Lupe ab, und zwar 2mal, nach 2 und 24 Stunden. Er fand zwischen seinen 3 Stämmen sehr starke Unterschiede. Ein Stamm „Förster", der die wenigsten Reaktionen bei nicht Ruhrkranken aufwies, gab mit allen 59 geprüften Sera nach 2 Stunden negative Resultate, während nach 24 Stunden die Agglutination 10mal bis 1:50, 1mal bis 1:100 (letzteres nur schwach) positiv war. Bei den beiden anderen Stämmen traten jedoch in 40 Prozent der geprüften Fälle bereits in 2 Stunden positive Reaktionen ein. Nach seinen Erfahrungen schlägt Schmidt vor, für die Agglutinationsprobe bei Shiga-Kruse-Ruhr schärfere Kriterien anzuwenden und fordert vor allem eine sorgfältige Auswahl des Teststammes nach Prüfung mit zahlreichen Normalsera. Die untere Grenze will er auf 1:100 heraufsetzen, die Reaktion 1:50 nach 24 Stunden Beobachtung soll als „unsicher" gelten, nach 2 Stunden als „wahrscheinlich +". (Bekanntlich ist sonst eine 24stündige Beobachtung üblich.)

Dieses Verfahren hat, wie Schmidt selbst hervorhebt, den Nachteil, daß es in einer größeren Zahl von Ruhrfällen überhaupt nicht zu höheren Ausschlägen kommt, man verliert dabei also ziemlich viele positive Diagnosen.

Das Verfahren der Aufschüttelung der Sedimente vor dem Ablesen schien nach Schmidt keine sichere Unterscheidung zwischen spezifischer und unspezifischer Ballung zuzulassen.



Was die Beurteilung der Spezifität der niedrigen Reaktionen, in der Nähe des Schwellenwertes, nach der Schnelligkeit ihres Auftretens anlangt, so erinnert dieses Verfahren an eine Mitteilung von Lentz, der selbst paradoxe Reaktionen, bei denen der Typhusbacillus als Erreger z. B. niedriger von dem Patientenserum beeinflußt wurde als der zum Widal benutzte Paratyphusstamm oder umgekehrt, richtig zu deuten vermochte, indem er die Schnelligkeit der Beendigung der Reaktion in Betracht zog. Lentz stellt folgenden Satz auf, für den er allerdings zunächst nur für Paratyphusbazillen und Typhusbazillen Gültigkeit beansprucht. „Die Agglutination der Paratyphusbazillen verläuft als Hauptagglutination bei Zimmertemperatur in $^1/_2$ Stunde vollständig bis zur Titergrenze des dazu verwandten Serums, tritt dagegen als Nebenagglutination erst nach 2stündiger Einwirkung von Bruttemperatur in vollem Umfange in die Erscheinung." Indessen verläuft die Ruhragglutination bekanntlich so viel langsamer, daß es mir zweifelhaft erscheint, ob den schnell eintretenden Reaktionen bis 1:50 ein höherer Grad von Spezifität beizumessen ist. Im Gegenteil erschien es mir der Prüfung wert, ob sich nicht schnell eintretende Reaktionen, falls sie spezifisch sind, in der Regel noch in 24 Stunden erhöhen. (Siehe später.)

Nun hat Friedemann eine andere Methode vorgeschlagen, nach welcher auf seine Anregung zuerst Dünner, dann Friedemanu selbst in Gemeinschaft mit Steinbock gearbeitet haben. Die Methode beruht darauf, daß die Agglutination mit Shiga-Kruse-Bazillen sich wesentlich von der recht feinflockigen Agglutination mit Typhusbazillen unterscheidet: die Ruhrbazillen bilden grobe, rasch zu Boden sinkende Klumpen. Wie aus den Tabellen der genannten Autoren ersichtlich ist, tritt oft über die Zone der Serumverdünnung hinaus, die diese groben Klumpen aufweist, auch eine feinkörnige Agglutination auf, in einigen Fällen erscheint auch in der Verdünnung 1:40 eine feinkörnige Agglutination, um dann bei 1:80 und 1:160 grobklumpig zu werden. Nur das Auftreten von solchen grobklumpigen Haufen am Boden des Reagenzglases erscheint den Autoren als diagnostisch beweisend.

Die Erprobung dieser Modifikation führte bisher zu guten Resultaten. Dünner fand bei Prüfung von 45 Sera nicht ruhrkranker Patienten 7mal feinkörnige Agglutination bis 1:80 und höher, grobklumpige Agglutination trat nirgends (auch nicht bei 1:40) auf. Friedemann und Steinbock sahen unter 43 Sera geimpfter und nicht ruhrkranker Patienten auch in der Verdünnung 1:40 keine einzige grobklumpige Reaktion (die feinkörnige ging 3mal bis 1:40, 1mal bis 1:80). Andererseits konnte Dünner bei 12 hämorrhagischen Colitiden, die er selbst beobachtete, bei Berück-



sichtigung nur der grobklumpigen Agglutination bis 1:80, 8mal Shiga-Kruse-Agglutination nachweisen, die feinkörnige Agglutination ergab allerdings noch etwas öfter, nämlich 10mal, positiven Ausschlag bis mindestens 1:160. Ausgenommen wurden von dieser Berechnung Dünners 3 Sera von hämorrhagischen Colitiden, die nur aus der Anamnese bekannt wurden; von diesen agglutinierte nur eine grobklumpig, die beiden anderen nur feinkörnig. Die Resultate von Friedemann und Steinbock waren noch günstiger: sie stellten unter 44 Fällen von hämorrhagischen Colitiden in 77·3 Prozent die grobklumpige Agglutination, die sie schon von 1:40 an spezifisch rechnen, fest, während die feinkörnige Agglutination von 1:80 an als spezifisch gerechnet etwas seltener war (68·2 Prozent).

Jüngst hat Jacobitz über Ergebnisse mit der Friedemannschen Technik der Ruhragglutination berichtet, und zwar unter Verwendung von 2 Shiga-Kruse-Stämmen, die aber dieselben Resultate ergaben. Unter 49 Serumproben von Typhus- und Choleraschutzgeimpften trat 3mal eine grobklumpige Agglutination in der Verdünnung 1:50 nach 20 Stunden ein; keiner der Betreffenden hatte an Ruhr gelitten (1 Diphtherie, 1 Rekurrens, 1 Typhus). Von 109 nicht Geimpften reagierten 12 ebenfalls 1:50 nach 20 Stunden positiv mit groben Flocken. Auch hier lag niemals Ruhrverdacht vor; 6 von den Sera zeigten aber gleichzeitig positiven Typhus-Widal, 3 Patienten hatten einen nicht infektiösen Darmkatarrh, 3 waren gesund. Über das Auftreten von feinkörniger Agglutination werden keine Angaben gemacht. Jacobitz kommt jedoch zu dem Schluß, daß nur die grobklumpige Agglutination beweisend sei, und auch diese nicht bei 1:50, sondern nur in höheren Verdünnungen. Dieses Resultat ist also bezüglich der Spezifität der grobklumpigen Agglutination weniger günstig, als die vorher mitgeteilten Untersuchungen. Es ist aber vielleicht möglich, daß das auf eine Verschiedenheit der Technik zurückzuführen ist, die unseres Erachtens, wie unten ausgeführt, von den Autoren nicht klar genug beschrieben worden ist.

2. Untersuchungen über die Beeinflussung verschiedener Ruhrstämme durch Sera von Ruhr-, Typhus- und Paratyphuskranken, von Schutzgeimpften und normalen Menschen.

Was nun meine Erfahrungen über die Bedeutung des positiven Ausfalls des Shiga-Kruse-Widal, und zwar zunächst nach der gewöhnlichem Technik der feinkörnigen Agglutination betrifft, so fand ich bei einem eine Zeitlang zur Widalschen Reaktion benutzten Stamme „Shiga-Original", der seit langer Zeit im Institut fortgezüchtet war, unverhält-



nismäßig viel positive Ausschläge. Unter den Sera von 17 Patienten, bei denen klinisch die Diagnose zwischen Ruhr, Typhus und Paratyphus schwankte, agglutinierten 15 mit diesem Stamm bis 1:50, in 6 Fällen fand sich gleichzeitig positive Reaktion mit Typhus- oder Paraty-A-Bazillen. Waren diese Befunde schon verdächtig, so zeigte die weitere Prüfung dieses Stammes, ebenso wie es Kutscher angibt, daß auch Typhustestserum (vom Pferd, Titer 1:8000) diesen Stamm bis 1:200 agglutinierte, nicht so 4 andere gleichzeitig geprüfte Shiga-Kruse-Stämme, die auch bei 1:50 unbeeinflußt blieben. Es ist möglich, daß Kutscher diesen Stamm in der Hand hatte, da wir ihn gelegentlich als Teststamm an die Untersuchungsämter abgaben. Mit unserem Choleraserum (vom Pferde, Titer 1:5000) agglutinierte er jedoch nicht. Ich habe darauf zur Ruhragglutination stets noch einen zweiten, im Herbst 1914 isolierten Stamm mitbenutzt, Shiga-„Feddersen", der durch 3 Shigaimmunsera, die mit 3 verschiedenen Stämmen gewonnen waren, regelmäßig hoch agglutiniert wurde (wenn auch zuweilen etwas weniger hoch als der Stamm Shiga-Original), und der selbst ein gutes Immunserum bei Kaninchen lieferte.

Zunächst wurde nun eine Anzahl Ruhrpatientensera mit beiden Stämmen geprüft.

Tabelle I.

Agglutination von Ruhrkrankensera mit 2 verschiedenen Shiga-Kruse-Stämmen. Beobachtung nach 24 Stunden Zimmertemperatur.

Namen der Patienten (Soldaten mit blutigen Stühlen)	Shiga-Original	Shiga-Feddersen	y-Ruhr Sturm	Stuhlbefund	Bemerkungen
Eickhorst	200	200	200	Shiga +	.
Vorwald	200	200	200	„ +	eigener Stamm 200 +
Schad	200	200	50	„ +	„ „ 200 +
Garling	50?	.	200	y-Ruhr +	„ „ 200 +
Limmartz	50	0	50	„ +	„ „ 100 +
Grau	200	200	200	—	.
Grau, 8 Tage später	200	200	100	—	.
Holboer	200	200	200	—	.
Kärger	200	0	200	—	.
Gräßler	50	0	50	—	.

Die Sera wurden nur in den Verdünnungen 1:50, 1:100 und 1:200 untersucht.

Nach den Ergebnissen der Tab. I konnte noch kein klares Urteil gewonnen werden. Der Stamm Feddersen zeigte zwar 1mal — gegenüber

dem y-Patientenserum — eine größere Spezifität, andererseits mußte die Befürchtung entstehen, daß er in dem Falle Kärger versagt habe, angesichts der hohen Beeinflussung des anderen Stammes.

Die folgenden Protokolle ordnen die Ergebnisse in Fälle, die vom Einsender ausdrücklich als ruhrverdächtig bezeichnet wurden (Tab. II), und solche, bei denen der Verdacht zwischen Ruhr und Typhus, oder Ruhr, Typhus und Paratyphus schwankte (Tab. IV). Tab. III ist ein Auszug aus Tab. IV und enthält die bakteriologisch als Typhus gesicherten Fälle dieser Gruppe. Alle diese Untersuchungen wurden in gleichmäßiger Weise ausgeführt: mit der Reagenzglasmethode und 2maligem Prüfen mit der Lupe nach 2 Stunden 37° und Stehenlassen bei Zimmertemperatur bis 20 Stunden.

Nach dem Ergebnis einiger Fälle aus Tab. II und des Falles Frank in Tab. III entschloß ich mich bereits, für die praktische Abgabe der Diagnose nur den Stamm Feddersen zu berücksichtigen, ebenso habe ich letzteren allein seit September 1915 an die Untersuchungsämter abgegeben. Die eigentliche Probe auf das Exempel bestand aber in dem in Tab. IV, V und VI dargestellten Verhalten der beiden Stämme gegenüber Sera mit fremden (Typhus und Paratyphus B-) Agglutininen.

Aus Tab. II ist schon zu entnehmen, daß der Stamm Original bei Wiederholungen des Widals mit einer neuen vom selben Patienten nach einiger Zeit entnommenen Serumprobe eine gewisse Launenhaftigkeit zeigt, während der Stamm Feddersen gleichmäßig reagierte. Ein anderes Ruhrpatientenserum, das mit Stamm Feddersen bis 1:500 agglutinierte, wurde gleichzeitig mit 2 verschiedenen Kulturen von Shiga-Original geprüft: die eine von dem Sammlungsstamm abgeimpfte Kultur agglutinierte ebenfalls 1:500, die andere, täglich weitergeimpfte, gab selbst 1:50 nur Andeutung von Häufchenbildung und verhielt sich genau so refraktär gegenüber einem Shiga-Kruse-Kaninchenserum (Titer 1:500), obgleich sie sich im übrigen als rein und typisch erwies. *Die häufige Überimpfung des Stammes hat also in diesem Falle anstatt zu leichter Agglutinabilität im Gegenteil zur Serumfestigkeit geführt.* Daß so hochgradige Serumfestigkeit anscheinend spontan vorkommt, d. h. ohne daß die betreffenden Bakterien Gelegenheit gehabt haben, sich durch Berührung mit antikörperhaltigem Serum zu festigen, ist schon von *Bernhardt* an einem Typhusstamm beobachtet worden. Hiernach sollte man es sich m. E. zur Regel machen, die verwendeten Shigastämme öfters mit einem spezifischen Serum zu kontrollieren.

Die Diagnosen in Tab. IV sind bis auf 3 Fälle, die in Tab. III nochmals gesondert zusammengestellt sind, nur auf den serologischen Befund bei



Tabelle II.

Klinisch als Ruhr diagnostizierte Fälle. Die erste Zahl bedeutet das Ergebnis der Agglutination nach 2, die zweite das nach 24 Stunden. Es wurde nur bis zur Verdünnung 1:200 untersucht.

Namen der Patienten	Stand	Shiga-Original	Shiga-Feddersen	y-Ruhr-Sturm	Stuhlbefund	Bemerkungen
Paul Triebsch	Zivilist	0—0	0—50	50—200	—	.
Derselbe, 36 Tage später entnommen	„	200—200	0—100	100—100	—	.
Berta Berg	„	200—200	200—200	50—50	—	.
Dieselbe, 14 Tage später entnommen	„	0—0	200—200	0—0	—	.
Aschenfeldt	„	0—0	100—100	100—100	—	als alter, abgelaufener Ruhrfall bezeichnet
Martha Marcus	„	100—200	0—0	50—50	—	.
Balduin Tode	Kind	50—50	200—200	200—200	—	.
Hockel-Scholz	„	200—200	200—200	100—100	Shiga +	Bazillenbefund gleichzeitig mit dem Widal erhoben
Walli Schmidt	„	0—0	50—50	50—200	„ +	„
Wensky	Soldat	200—200	200—200	200—200	„ +	Bazillenbefund 3 Wochen vorher

Tabelle III.

Bakteriologisch sichergestellte Typhusfälle.

Gruppe der Tab. IV und Namen der Patienten	Stand	Shiga-Original	Shiga-Feddersen	y-Ruhr-Sturm	Ty 151	Paraty-B-Eierhäuschen	Stuhlbefund	Bemerkungen
Gruppe A: Joseph Büs	Soldat	0—0	0—0	50—50	0—0	0—0	Ty+ am 2. Krankheitstag	.
Gruppe C: Hedwig Zickler	Zivil	200—200	200—200	200—200	200—200	50—100	Ty +	vermutlich Mischinfektion von Typhus und Ruhr
Gruppe C: Friedrich Falk	„	100—100	0—0	100—100	100—100	100—100	Ty+ am 17. Krankheitstag	Wahrscheinlich unspezifische Mitagglutination des Stammes „Shiga-Original“

vergleichender Agglutination gestützt. Letztere bezieht sich auf 2 Shiga-Kruse-Stämme, 1 Paratyphus B, 1 Typhus- und 1 y-Ruhrstamm. Shiga-Original-Reaktionen, die denen des anderen Stammes widersprachen, wurden; auf Grund der oben mitgeteilten Erfahrungen, weder wenn sie positiv noch wenn sie negativ waren, entscheidend in Betracht gezogen. Agglutinierte ein Serum den Shigastamm Feddersen, aber weder Typhus noch Paratyphus, so wurde der Fall mit Wahrscheinlichkeit als Shiga-Kruse-Ruhr gedeutet, gleichviel ob daneben eine Agglutination für y-Bazillen vorhanden war oder nicht. y-Reaktionen wurden nur bei Abwesenheit von Shigareaktionen diagnostisch in Betracht gezogen, gemäß dem Vorschlag von Hohn, wie es ja wohl allgemein üblich ist. Auf Flexner-Ruhrbazillen und Paratyphus A habe ich die Untersuchung nicht ausgedehnt, da diese Erreger unter unserem Material fast gar keine Rolle spielen. Bei Konkurrenz zwischen Typhusbazillen-, Paratyphus B- und Shigaruhragglutininen wurden folgende Regeln eingehalten. Um möglichst alle Mitagglutinationen zu fassen, wurden stets nur gleich hohe oder höhere Titer des Ruhrstammes Feddersen als positive Reaktionen, d. h. als Beweis für Ruhrinfektion gerechnet, während in allen anderen Fällen die Ruhragglutination — vielleicht öfters zu Unrecht — als wahrscheinlich nicht spezifisch, also als Mitagglutination aufgefaßt wurde.

In der Tabelle ist noch ein Unterschied zwischen schnellem und langsamem Verlauf der Typhusagglutination gemacht. Bekanntlich haben sich die wenig aviden Typhusagglutinine, d. h. die Antikörper, deren agglutinierende Wirkung erst nach 24 Stunden, noch nicht nach 2 Stunden bei 37°, nachweisbar ist, eine gewisse Bedeutung, besonders für den Nachweis von Bazillenträgern erworben; bei diesen kommen sie auch nach unseren eigenen Erfahrungen ziemlich häufig vor, zuweilen aber auch bei Typhuskranken.[1] Jedoch nehmen sie eine Ausnahmestellung ein und gestatten nicht die Sicherheit der Diagnose wie die nach 2 Stunden 37° positiven Befunde.

In Tab. IV wurden zunächst die Geimpften (31 Personen) von den Ungeimpften (33 Personen) unterschieden, da für erstere das Auftreten von Mitagglutination behauptet ist. In jeder von beiden Gruppen wurden noch Untergruppierungen vorgenommen nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Typhus- und Paratyphusagglutininen sowie nach der Avidität derselben. Gruppe A enthält Sera, die keine Typhus- und Paratyphus-

[1] Höfer und Schiemann fanden unter 51 Typhusbazillenträgern 7 mal, unter einer allerdings geringeren Zahl von Typhuskranken 1 mal solche träge Reaktionen. Siehe auch Gäthgens, sowie Paltauf in Kolle-Wassermanns *Handbuch*. II. Aufl. Bd. III. S. 498.



Tabelle IV.

Zusammenstellung der bei vergleichender Agglutination mit 2 Shiga-Kruse-Stämmen, einem y-Ruhrstamm, einem Typhus- und einem Paratpyhusstamm bei 33 Zivilisten (ungeimpft) und 31 Soldaten (geimpft) erhaltenen Zahlen.

Beobachtung nach 2 und 24 Stunden. In jeder Spalte bedeutet die erste Zahl das Ergebnis nach 2 Stunden, die zweite das nach 24 Stunden. Gruppe A bedeutet: in dieser Gruppe sind keine Typhus- oder Paratyphusagglutinine nachgewiesen; Gruppe B: in dieser Gruppe sind Typhus- oder Paratyphusagglutinine vorhanden, Typhusagglutinine sind jedoch erst in 24 Stunden nachweisbar; Gruppe C: in dieser Gruppe sind bereits nach 2 Stunden Typhusagglutinine nachgewiesen.

Gruppe und Namen der Patienten	Stand	Shiga-Kruse		y-Ruhr	Typhus	Paratyphus B-Stamm	Bakteriologischer Befund	Wahrscheinlichkeitsdiagnose nach vergleichender Agglutination
		Stamm Original	Stamm Feddersen					
Gruppe A:								
Friedemann	Zivilisten	50—50	100—100	100—100	0—0	0—0	·	Shiga-Kruse +
Else Eberlein	(un-	200—200	50—50	200—200	0—0	0—0	—	„
Bruhn	geimpft)	200—200	50—50	50—100	0—0	0—0	—	„
Gertrud Unbehaun	„	200—200	0—100	100—200	0—0	0—0	—	„
Dullin	„	200—200	0—0	0—0	0—0	0—0	—	negativ
Mussia Lewin	„	0—0	0—0	50—200	0—0	0—0	·	y-Ruhr +
Edelstein	„	0—0	0—0	50—50	0—0	0—0	—	y-Ruhr?
Förster	„	0—0	0—0	0—50	0—0	0—0	—	„
Zucker	„	0—0	0—0	0—50	0—0	0—0	·	„
Gruppe B:								
Clara Jacob	„	0—50	0—200	0—200	0—50	0—50	·	Shiga-Kruse +
August Drobbe	„	0—100	0—200	0—200	0—200	0—50	—	„
Haraski	„	0—100	0—50	0—0	0—100	0—50	—	„
Wittkowski	„	0—100	0—50	50—200	0—50	50—50	—	Shiga-Kruse +, Paraty-B +
List	„	0—100	0—100	0—50	0—0	50—50	—	„ „
Wiedemann	„	50—100	0—100	50—50	0—100	50—50	·	„ „
Ferdinand Falk	„	100—100	50—50	100—100	0—0	50—100	—	Paratyphus B +
Lina Sturmlaufer	„	0—0	50—50	50—100	0—50	50—100	·	„
Frieda Rothschild	„	0—50	0—0	0—50	0—0	0—200	·	„
Baumgarten	„	0—50	0—0	0—50	0—50	0—0	·	Typhus +
Franke	„	0—100	0—0	50—100	0—50	0—0	·	y-Ruhr +, Typhus +
Leschniski	„	0—0	0—100	50—50	0—50	0—50	·	Shiga-Kruse +, Typhus +
Gruppe C:								
Hedwig Zickler	„	200—200	200—200	200—200	200—200	50—100	Typhus +	„ „
Pauline Schade	„	200—200	100—100	200—200	50—50	0—0	—	„ „
[illegible]	„	100—200	[illegible]	100—200	50—100	[illegible]	·	„ „

Berta Gerber	„	50—200	50—50	50—200	50—50	50—50	·	„ „
Pagel	„	50—200	50—100	200—200	100—200	50—100	·	„ „
Winter	„	50—50	50?—50?	100—100	200—200	0—0	—	y-Ruhr +, Typhus +
Stache	„	50—100	0—50	50—50	200—200	0—0	—	y-Ruhr? „
Kussel	„	200—200	0—50	100—200	200—200	0—50	·	y-Ruhr + „
Marler	„	50—100	50—100	200—200	200—200	0—50	·	„ „
v. Trardowsky	„	0—50	0—0	0—100	100—100	0—50	·	„ „
Domsin	„	100—100	0—0	50—100	50—50	0—0	·	„ „
Fritz Falk	„	100—100	0—0	100—100	100—100	100—100	Typhus +	„ „
Gruppe A:								
Krafzyk	Soldaten (geimpft)	50—200	0—50	100—200	0—0	0—0	·	Shiga-Kruse +
Rössing		50—200	50—100	50—200	0—0	0—0	—	„
Sust	„	100—100	0—50	100—100	0—0	0—0	·	„
Böhm	„	200—200	50—50	50—100	0—0	0—0	—	„
Augustat	„	50—100	0—0	0—50	0—0	0—0	—	y-Ruhr?
König	„	0—50	0—0	200—200	0—0	0—0	—	y-Ruhr+
Büs	„	0—0	0—0	50—50	0—0	0—0	Typhus +	y-Ruhr?
Kotzurek	„	0—0	0—0	50—50	0—0	0—0	—	„
Walter	„	0—0	0—0	0—50	0—0	0—0	—	„
Gruppe B:								
Baumann	„	200—200	50—100	200—200	0—50	0—0	·	Shiga-Kruse +
Schmidt	„	0—200	0—200	0—100	0—100	0—50	—	„
Potapoff	„	0—100	100—200	50—100	0—100	0—50	—	„
Radulla	„	200—200	50—200	50—200	0—50	50—50	—	Shiga-Kruse +, Paraty-B +
Andres	„	0—100	0—50	0—100	0—50	50—100	—	Paratyphus-B +
Schreiber	„	0—0	0—50	0—50	0—50	0—200	—	„
Panthauer	„	0—200	0—0	0—50	0—200	0—0	·	Typhus +
Heymann	„	0—0	0—50	200—200	0—0	0—50	—	Shiga-Kruse +, y-Ruhr +
Gruppe C:								
Tismer	„	200—200	200—200	0—100	200—200	200—200	·	Shiga-Kruse +, Typhus +
Wegermundt	„	0—100	50—100	200—200	50—100	50—50	—	„ „
Frahm	„	0—100	0—200	0—200	100—200	50—50	·	„ „
Fiedler	„	100—100	50—200	200—200	100—200	50—50	·	„ „
Bienert	„	0—50	0—50	0—50	100—100	200—200	—	Paratyphus-B +
Kulke	„	200—200	50—100	100—200	200—200	50—50	·	Typhus +
Ternaben	„	200—200	50—50	50—50	100—100	0—0	·	„
Sternberg	„	200—200	50—50	200—200	100—100	0—0	—	„
Angermeyer	„	200—200	0—50	200—200	50—100	0—0	—	„
Kaiser	„	200—200	0—50	50—100	50—100	0—0	—	„
Wegen	„	100—100	0—50	50—50	50—50	0—0	—	Shiga-Kruse + Typhus +
Lehmann	„	0—0	0—0	100—200	50—100	0—0		y-Ruhr +, Typhus +
Kranz	„	50—50	0—0	0—0	100—200	0—0		Typhus +
Müller	„	50—200	0—0	50—50	200—200	50—50		„

agglutinine enthalten, Gruppe C solche, die typische, d. h. schon nach 2 Stunden 37° nachweisbare Agglutinine mit Typhus zeigen, während Gruppe B eine Zwischengruppe bildet und die Sera enthält, die mit Typhus erst nach 24 Stunden oder überhaupt nur mit Paratyphus agglutinieren.

Dabei kam es mir zunächst u. a. darauf an, festzustellen, wie sich die (nicht spezifischen) Mitagglutinationen auf die Reaktionen von 1:100 und 1:50 verteilen, ob also die Heraufsetzung des Titers tatsächlich zu einer Ausschaltung unspezifischer Agglutinationen führt, und wie groß andererseits die Verluste an spezifischen Ausschlägen durch Vernachlässigung der Reaktionen 1:50 werden. Zugleich sollte der Versuch gemacht werden, inwieweit sich durch die vergleichende Agglutination, d. h. durch die gleichzeitige quantitative Untersuchung aller Sera auf Ruhr-, Typhus- und Paratyphusagglutinine eine sicherere Serodiagnose der Ruhrfälle gewinnen läßt.

Tabelle V.

Übersicht über die Häufigkeit hoher und niedriger Shiga-Kruse-Reaktionen mit Stamm Feddersen, die nach den Ergebnissen von Tab. IV geordnet sind. Die eingeklammerten Zahlen geben an, wie oft der Endtiter in 2 Stunden bereits erreicht war, dabei sind die nach 2 Stunden bereits 1:200 positiven Reaktionen nicht mitgezählt; sie werden am Schluß besonders aufgeführt.

1. Sera von Zivilpersonen	Zahl der untersuchten Fälle	Davon positiv	Reaktionen von 1 : 100 oder mehr		Reaktionen von 1 : 50	
			spez. Agglutinationen	Mitagglutinationen	spez. Agglutinationen	Mitagglutinationen
in der Gruppe A	9	4	2 (1)	0	2 (2)	0
„ „ „ B	12	9	5 (0)	0	2 (0)	2 (2)
„ „ „ C	12	9	4 (1)	1 (0)	1 (1)	3 (1)
Summa	33	22	11 (2)	1 (0)	5 (3)	5 (3)
Davon Reaktionen 1 : 200 n. 2 Stdn.			0	0	·	·
2. Sera von Militärpersonen						
in der Gruppe A	9	4	1 (0)	0	3 (1)	0
„ „ „ B	8	7	4 (0)	0	1 (0)	2 (0)
„ „ „ C	14	11	4 (0)	1 (0)	1 (0)	5 (2)
Summa	31	22	9 (0)	1 (0)	5 (1)	7 (2)
Davon Reaktionen 1 : 200 n. 2 Stdn.			1	0	·	·



3. Zusammenlegung von 1. u. 2.	Zahl der untersuchten Fälle	Davon positiv	Reaktionen von 1:100 oder mehr		Reaktionen von 1:50	
			spez. Agglutinationen	Mitagglutinationen	spez. Agglutinationen	Mitagglutinationen
in beiden Gruppen A	18	8	3 (1)	0	5 (3)	0
„ „ „ B	20	16	9 (0)	0	3 (0)	4 (2)
„ „ „ C	26	20	8 (1)	2 (0)	2 (1)	8 (3)
in den Gruppen B+C	46	36	17 (1)	2 (0)	5 (1)	12 (5)
in den Gruppen A+B+C	64	44	20 (2)	2 (0)	10 (4)	12 (5)
Davon Reaktionen 1:200 n. 2 Stdn.			1	0	.	.

Tabelle VI.

Übersicht über die Reaktionen mit Stamm Shiga-Original in der gleichen Weise nach Tab. IV zusammengestellt.

1. Sera von Zivilpersonen	Zahl der untersuchten Fälle	Davon positiv	Reaktionen von 1:100 oder mehr		Reaktionen von 1:50	
			spez. Agglutinationen	Mitagglutinationen	spez. Agglutinationen	Mitagglutinationen
in der Gruppe A	9	5	4 (1)	1 (0)	1 (1)	0
„ „ „ B	12	10	5 (0)	2 (1)	1 (0)	2 (0)
„ „ „ C	12	12	5 (0)	5 (2)	0	2 (1)
Summa	33	27	14 (1)	8 (3)	2 (1)	4 (1)
Davon Reaktionen 1:200 n. 2 Stdn.			5	2	.	.
2. Sera von Militärpersonen						
in der Gruppe A	9	6	4 (1)	1 (0)	0	1 (0)
„ „ „ B	8	6	4 (0)	2 (0)	0	0
„ „ „ C	14	13	5 (2)	6 (0)	0	2 (1)
Summa	31	25	13 (3)	9 (0)	0	3 (1)
Davon Reaktionen 1:200 n. 2 Stdn.			4	5	.	.
3. Zusammenlegung von 1. u. 2.						
in beiden Gruppen A	18	11	8 (2)	2 (0)	1 (1)	0
„ „ „ B	20	16	9 (0)	4 (1)	1 (0)	2 (0)
„ „ „ C	26	25	10 (2)	11 (2)	0	4 (2)
in den Gruppen B+C	46	41	19 (2)	15 (3)	1 (0)	6 (2)
in den Gruppen A+B+C	64	52	27 (4)	17 (3)	2 (1)	6 (2)
Davon Reaktionen 1:200 n. 2 Stdn.			9	7	.	.



Überblickt man die Zahlen der Tab. IV und die in Tab. V daraus gegebene Zusammenstellung, so ist die Beurteilung am einfachsten bei den Fällen, wo Typhus- und Paratyphusagglutinine gänzlich fehlen (Gruppe A). Von diesen 18 Fällen — Zivil- und Militärpersonen zusammengefaßt — reagierten 8 positiv mit Shiga-Feddersen, und zwar 3 bis 1:100 und darüber, 5 nur bis 1:50. Nach dem Verhalten des Stammes gegenüber Normalsera sind die ersteren wohl mit ziemlich großer, die letzteren mit etwas geringerer Wahrscheinlichkeit als Ruhrfälle anzusehen. Bei Untersuchung mit 18 Normalsera gab der Stamm „Original“ 13mal nach 24 Stunden Agglutination 1:25 +, dann 10mal auch 1:50 + und 7mal 1:100 +, während Stamm Feddersen 6mal 1:25, aber niemals 1:50 eine deutliche Reaktion zeigte.

Vergleicht man hiermit die Ergebnisse bei den Sera, die anderweitige Agglutinine enthielten, so darf man wohl zunächst schließen, daß in der Tat auch bei unserem Shiga-Kruse-Stamm Feddersen eine gewisse Mitagglutination auf Grund einer Typhus- oder Paratyphusinfektion häufig ist. Von 46 Patienten, Zivil und Militär wiederum zusammengerechnet — da auch hier kein wesentlicher Unterschied beider Gruppen festzustellen ist! —, deren Sera Typhus- oder Paratyphusagglutinine (oder häufig beide zusammen) enthielten, also von den Gruppen B + C, zeigten nicht weniger als 36, also beinahe $^4/_5$ gleichzeitige Ruhragglutination (siehe Tab. V). In 17 Fällen davon, die 1:100 und darüber, sowie in 5, die nur bis 1:50 agglutinieren, im ganzen also in 22 Fällen, erreicht die Agglutination mit Typhus oder Paratyphus denselben Wert, wie die mit Ruhr, hier können wir also nach den oben angegebenen Kriterien mit größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf Shiga-Kruse-Ruhr stellen, in 14 Fällen dagegen haben wir nach dem oben Gesagten die Ruhragglutination mit Wahrscheinlichkeit als eine bloße Mitagglutination anzusehen; darunter sind nur 2 Agglutinationen von 1:100, dagegen 12 von 1:50. Wenn diese Befunde ausschließlich an Soldaten erhoben wären, so könnte man daran denken, daß es sich in allen oder doch fast allen Fällen nicht um Mitagglutination, sondern um Mischinfektion bzw. abgelaufene Ruhr handelt; unter den Zivilpersonen ist aber ein so häufiges Vorkommen der Mischinfektion an Ruhr mit Typhus und Paratyphus wohl nicht anzunehmen. Aus demselben Grunde, nämlich weil die Zivilbevölkerung ähnliche Zahlen ergibt, wie das Militär, ist anzunehmen, daß nicht die Typhusschutzimpfung an sich eine stärkere Mitagglutination mit Ruhr im Gefolge hat, sondern daß eine solche überwiegend nur da zu erwarten ist, wo aus irgendeiner Ursache Typhusagglutinine vorhanden sind. Nach den Zahlen der Gruppen B spielen aber auch die Paratyphusagglutinine eine ähnliche Rolle. Inwieweit umgekehrt auch Typhus- und Paratyphusagglutination als Mitagglutination



infolge einer Ruhrinfektion auftreten mag, wollen wir dahingestellt sein lassen.

Wenn wir ähnlich wie Schmidt uns die Frage zu beantworten suchen, wo die Grenze für die diagnostische Verwertung der Ruhragglutination zu ziehen ist, so ist — bei unserem Shiga-Kruse-Stamm Feddersen — die Agglutination 1:50 für sich allein nicht als beweisend anzusehen, unter unserem Material ist sogar wahrscheinlich die Agglutination in dieser Höhe nur 10 mal als spezifische Reaktion, 12 mal als Mitagglutination aufzufassen. Umgekehrt würden wir allerdings, wenn wir die Reaktion 1:50 überhaupt nicht in Rechnung ziehen, 10 Fälle verlieren, in denen die Diagnose Ruhr wahrscheinlich ist, davon 5 Fälle auch bei Geimpften. Darauf, daß man durch Wahl anderer Ruhrstämme erheblich bessere diagnostische Ergebnisse erhält, scheint mir nach den mehrfachen Versuchen anderer Autoren wenig Aussicht zu bestehen. Nun hat Schmidt vorgeschlagen, diejenigen Sera, bei denen die Reaktion 1:50 erst nach 24 Stunden positiv wird, als negativ anzusehen. Nach unserem Material würden hierbei — wie die in Klammern gesetzten Zahlen der Tab. V, Nr. 3 zeigen — von 10 wahrscheinlich spezifischen Ausschlägen 4 verloren gehen, dafür aber würden anstatt 12 nur 5 wahrscheinlich nicht spezifische Mitagglutinationen übrig bleiben. Das Verfahren hat also, wie schon Schmidt hervorhebt, seine Vor- und Nachteile, und wir möchten auf Grund unserer Zahlen nicht entscheiden, ob im Durchschnitt der Vor- oder Nachteil überwiegen wird. Doch ist hier in besonderem Maße eine sorgfältige Auswahl des Teststammes erforderlich, wenn diese frühen Ausschläge die Sicherheit der positiven Deutung eines Shiga-Kruse-Widals erhöhen sollen. Wie Tab. VI zeigt, ergeben derartige Reaktionen mit dem Stamm Original in der Mehrzahl der Fälle ein falsches Urteil; besonders lehrreich ist in dieser Beziehung der auch in Tab. III aufgeführte Widal des Patienten Fritz Falk (100 + in 2 Stunden bei positivem Typhusbazillenbefund im Stuhl). Auch die hohe Zahl der Sera (16), die mit dem Stamm Original bereits nach 2 Stunden den Titer 1:200 erreichen, und von denen beinahe die Hälfte unspezifisch ist, mahnt zur Vorsicht. Es ist wohl möglich, daß eine andere Abstufung der Serumverdünnungen, z. B. 1:40, 1:80 usw. auch bei dem Stamme Feddersen in der Regel noch eine Erhöhung der frühen Reaktionen innerhalb 24 Stunden hätte zutage treten lassen, so daß dann vielleicht die Zahlen unserer Tabelle weniger günstig für die Schmidtsche Deutung dieser Reaktionen liegen würden. Hier ist daran zu erinnern, daß nach Martini und Lentz die Agglutination der Shiga-Kruse-Bazillen erst nach 20 Stunden die Titergrenze erreicht.

Größere Sicherheit gibt ohne Zweifel die vergleichende Agglutination mit Ruhr, Typhus, Paratyphus, wie wir sie ausgeführt haben; hier kann



man u. E. bei Fehlen fremder Agglutinine auch die Shiga-Kruse-Reaktion 1:50 verwerten und bei Konkurrenz mehrerer Agglutinine mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Bakterien, die am höchsten beeinflußt werden, als Erreger ansehen. Es sei nochmals betont, daß es sich dabei natürlich nur um eine mehr oder minder große Wahrscheinlichkeit, nicht um Sicherheit handelt. Noch bessere Anhaltspunkte würde man haben, wenn man alle Agglutinationen, anstatt wie in unseren Tabellen bis 1:200, bis zum Endtiter treiben würde; das würde sich aber, wenigstens in einem größeren Untersuchungsamt kaum durchführen lassen. Auch so ist die vergleichende Agglutination schon ein recht umständliches Verfahren, und den Ergebnissen haftet trotz allem unverkennbar eine erhebliche Unsicherheit an.

Unter diesen Umständen wäre es sehr willkommen, wenn sich die neue Technik der grobklumpigen Agglutination als ein besseres und einfacheres diagnostisches Mittel bewähren sollte; wir haben daher zunächst einige Untersuchungen über die Grundlagen dieser Methode gemacht.

3. Vergleichende Untersuchungen über die gewöhnliche (feinkörnige) Agglutination, die grobklumpige Agglutination und die Sedimentation bei Ruhrbazillen.

Unsere Untersuchungen sollten zunächst die Frage klären, ob die von Friedemann und Dünner empfohlene grobklumpige Agglutination in der Tat, wie es nach den vorliegenden Berichten scheint, bis zu einem gewissen Grade eine selbständige Reaktion ist, die nicht immer mit der gewöhnlichen Agglutination Hand in Hand geht, ferner die Frage, ob verschiedene, sonst gut agglutinable Ruhrstämme hinsichtlich dieser neuen Reaktion Unterschiede zeigen. Es sei sogleich bemerkt, daß nach allen bisherigen Untersuchungen die Vorteile dieser Reaktion nur bei der Widalschen Probe mit menschlichen Sera zutage treten; für die Identifizierung verdächtiger Kulturen durch agglutinierende Tiersera liegt dagegen kein Anlaß vor, von der üblichen Technik abzugehen, bei der auch die feinkörnigen Reaktionen als spezifisch gerechnet werden. Die Urteile, die feinkörnige Agglutination bei Ruhr sei überhaupt nicht mehr als spezifisch anzusehen, können höchstens mit dieser Einschränkung gelten; wie unsere Versuche zeigen, geben manche echte und gut agglutinable Ruhrstämme überhaupt gar keine grobklumpige Reaktion.

Was nun die Technik der grobklumpigen Agglutination anbetrifft, so hat Schütz sich mit der Begründung, es sei schwer, sicher festzustellen, wo die Grenze zwischen einer groben und feinen Agglutination zu ziehen

sei, abfällig über die Methode geäußert. In meinen ersten Versuchen kam ich auch zu dieser Auffassung und wurde erst durch eine von Professor Friedemann persönlich vorgenommene Bestimmung der angesetzten Proben über den Kernpunkt des Verfahrens belehrt. Er beruht einfach darauf, daß die Röhrchen vor der Beurteilung nicht geschüttelt werden dürfen, wie es sonst im Institut geübt und auch, wie eingangs erwähnt, von Lentz ausdrücklich vorgeschrieben wird. Der Bodensatz darf nur eben durch leichtes Neigen des Glases von der Glaswand abgelöst werden. Andernfalls werden die Klumpen zerschüttelt und die Reaktion wird dann uncharakteristisch. Eine grobe Agglutination stellt sich in ihrer typischen Form dem Auge etwa wie in Wasser aufgeweichtes und grob zerbröckeltes Papier dar. Die einzelnen Bröckel sind von ungleicher Größe und Gestalt (bälkchenförmig, grützeartig). War dieses Bild nicht deutlich ausgesprochen, hatten die an sich ziemlich großen Bröckel alle die gleiche Korngröße, oder traten nur einzelne grobe Bröckel neben feinkörnigen Haufen auf, so wurden solche Reaktionen bei unseren Bestimmungen stets als feinkörnig gerechnet. Bei solchem Vorgehen bietet (bei geeigneter Auswahl der Stämme, vgl. unten) unserer Erfahrung nach die Beurteilung der grobklumpigen Agglutination nach Dünner zum mindesten keine erheblich größere Unsicherheit, als die Feststellung des Titers bei der gewöhnlichen Agglutination.

Die feinkörnige (gewöhnliche) Agglutination wurde, nach kräftigem Schütteln, mit der Lupe festgestellt.

Ich habe nun aber neben der groben und feinen Agglutination noch ein drittes Verfahren geprüft, nämlich das der Sedimentation. Es ist das ein Verfahren, das zunächst von Koch unter Mitarbeit von Neufeld (Koch, Ges. W., II, 847) für die serologische Diagnose des Rotzes ausgearbeitet wurde und das sich für diesen Zweck ausgezeichnet bewährt hat; es wird dabei allgemein als Agglutination bezeichnet. Die Technik ist zuerst von Kleine ausführlich mitgeteilt worden; es werden recht dünne, durch Papier filtrierte Aufschwemmungen von abgetöteten Rotzbazillen verwendet, die durch Phenolzusatz konserviert werden. Neufeld hat dann in derselben Weise die Streptokokkenagglutination mit karbolversetzten Kulturen in Serumbouillon beobachtet. Das Entscheidende ist immer die Prüfung des nach 24 Stunden gebildeten Bodensatzes: in den Kontrollen senken sich die Bakterien der Schwere folgend als runde Kuppen zu Boden, in den Röhrchen mit spezifischem Serum bilden sie statt dessen eine gerinnselartige Membran, oft mit zackigen Rändern. Kuhn und Woithe haben später die Reaktion bei Typhus, Paratyphus und Ruhr unter der Bezeichnung als „Sedimentation" näher untersucht, sie fanden, daß die Ausschläge dabei



nicht immer der gewöhnlichen Agglutination parallel gehen, und daß z. B. bei Cholera ohne Zentrifugieren überhaupt keine Sedimentation eintritt. Sie lassen daher in ihrer ersten Arbeit dahingestellt, ob die Sedimentation eine reine Agglutinationswirkung, oder ob dabei noch eine eigene, bisher unbekannte biologische Reaktion im Spiele ist; in der zweiten Arbeit sprechen sie sich im Sinne der ersten Annahme aus.

Eine andere Form zur Beobachtung der Sedimentation und zugleich zur Beschleunigung der Reaktion hat Gäthgens und später Messerschmidt vorgeschlagen, nämlich das Zentrifugieren der Agglutinationsproben; die Beobachtungen beziehen sich auf Ty, Tbc, Meningokokken. Mit diesem Verfahren erhielt Gäthgens bei 100 Widalschen Proben Ergebnisse, die völlig mit denen der gewöhnlichen Agglutinationstechnik übereinstimmen.

In unseren Versuchen haben wir die Sedimentation als positiv bezeichnet, wenn in den ganz vorsichtig gehobenen Röhrchen bei Betrachtung von unten eine deutliche Membran am Boden zu erkennen war, die in den starken Serumkonzentrationen oft dicke, zackige Ränder aufwies, während sie in den schwächeren Verdünnungen ganz zart und gleichmäßig war; in der Kontrolle müssen die Bakterien dagegen einen knopfförmigen, runden Bodensatz bilden. Nach Feststellung der Sedimentation wurden dieselben Röhrchen zur Bestimmung der grobklumpigen Agglutination leise geneigt und schließlich zur Untersuchung auf die gewöhnliche feinkörnige Agglutination in der üblichen Weise geschüttelt.

Zunächst untersuchten wir zwei stark agglutinierende Shiga-Kruse-Patientensera, und zwar gleichzeitig mit einer Anzahl verschiedener Shiga-Kruse-Stämme einer- und y- oder Flexnerstämmen andererseits; einige Stämme wurden noch mit einem dritten Serum untersucht. Es zeigte sich dabei, daß — wie ja auch schon aus den Mitteilungen von Friedemann und Steinbock hervorgeht — die atoxischen Arten häufig auch mit Shiga-Kruse-Serum die grobklumpige Agglutination geben, und zwar läßt sich hier keine Spezifitätsgrenze ziehen, da die grobe Agglutination überhaupt nur geringe Werte erreicht (vgl. Tab. IX).

Als Menge der Serumverdünnung und der Bakterien fanden wir geeignet: 0·5 ccm Serumverdünnung und 2 Tropfen einer Abschwemmung einer 24stündigen Agarkultur in 2·5 ccm NaCl-Lösung. Beobachtet wurde nach 24stündigem Stehen im Zimmer. Einige Versuche mit größeren Volumina (1·0 ccm und 2·0 ccm), mit verschieden starken Aufschwemmungen und bei 37° ergaben keine Verbesserung.

Die Untersuchungen wurden an 23 Shiga-Kruse-Stämmen, 17 y- und 5 Flexnerstämmen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabb. VII



bis IX für die toxischen und atoxischen Ruhrbazillen getrennt aufgeführt, während die Bestimmung stets an beiden Arten gleichzeitig erfolgte.

Tabelle VII.

Verhalten verschiedener Shigastämme gegenüber je zwei Sera an Shigaruhr leidender Patienten.

Bezeichnung des Stammes	Mit Serum A vor kurzem entnommen (mit Karbol aufbewahrt)			Mit Serum B vor kurzem entnommen (mit Karbol aufbewahrt)			Mit Serum V vor 3 Monaten entnommen (mit Karbol aufbewahrt)		
	Agglutination		Sedimentation	Agglutination		Sedimentation	Agglutination		Sedimentation
	feinkörnige	grobklumpige		feinkörnige	grobklumpige		feinkörnige	grobklumpige	
Shiga A	1000	100	1000	500	200	1000			
„ 2	1000	200	1000	500	200	1000			
„ 1459	1000	200	1000	200	100	200			
„ Feddersen	1000	200	500	200	100	1000			
„ Original	1000	0	> 10000	·	·	·	1000	0	> 10000
„ Ono I	500	0	> 10000	·	·	·	200	0	> 10000
„ Dalger	500	200	500	500	100	1000			
„ Bavisionek	500	200	500	·	·	·	200	100	100
„ 27	500	200	500	200	100	200			
„ 1199	500	200	500	200	100	100			
„ 1432	500	200	500	200	50	500			
„ 753	500	200	200	500	100	200			
„ 1176	500	200	200	200	100	500			
„ 1435	500	200	200	200	100	200			
„ 1743	500	200	100	200	200	200			
„ 1830	500	200	1000	500	200	200			
„ Teplachoroff	200	200	200	·	·	·	200	100	100
„ 1481	200	200	1000	·	·	·	200	100	200
„ 41	200	100	200	500	100	500			
„ 752	200	100	200	200	100	200			
„ 1835	200	100	200	200	100	200			
„ 1740	200	100	100	200	100	200			
„ 32	200	50	500	200	200	500			

Die zu den Versuchen benutzten Sera waren drei stark agglutinierende Patientensera, von denen zwei im Beginn der Versuche am gleichen Tage in größerer Menge entnommen waren und, mit 0·5 Proz. Karbol versetzt aufbewahrt, mehrfach benutzt wurden. Ein drittes Serum war schon vor 3 Monaten entnommen und mit Karbol versetzt aufbewahrt worden, es

Tabelle VIII.

Übersicht über die Ergebnisse bei 23 Shiga-Kruse-Stämmen mit dem Serum A (Auszug aus Tabelle VII).

Von den 23 Shiga-Kruse-Stämmen agglutinierten mit Serum A		Davon agglutinierten grobklumpig bis					Davon sedimentierten bis					
		1:50	1:100	1:200	1:500			1:100	1:200	1:500	1:1000	1:50000
Feinkörnig	5 Stämme 1:1000	·	1	3						1	3	1
	11 „ 1:500	·	·	10				1	3	5	1	1
	7 „ 1:200	1	4	2				1	4	1	1	·
		Davon sedimentierten					Davon agglutinierten feinkörnig					
			1:100	1:200	1:500	1:1000			1:200	1:500	1:1000	
Grobklumpig	15 Stämme 1:200		1	4	6	4			2	10	3	
	5 „ 1:100		1	3	·	1			4	·	1	
	1 „ 1:50		·	·	1	·			1			
	2 „ <1:50		·	·	·	2			·	1	1	
		Davon agglutinierten feinkörnig bis					Davon agglutinierten grobklumpig bis					
				1:200	1:500	1:1000	1:50	1:100	1:200			
Es sedimentierten	2 Stämme 1:50000	·			1	1	·	·	·			
	5 „ 1:1000			1	1	3	·	1	4			
	7 „ 1:500			1	5	1	1	·	6			
	7 „ 1:200			4	3		·	3	4			
	2 „ 1:100			1	1		·	1	1			

wurde nur zu einer geringen Anzahl von Bestimmungen verwendet, da das eine der beiden anderen Sera nicht für alle Stämme reichte. Alle drei Sera agglutinierten etwa gleich stark.

Tabelle IX.

Verhalten von verschiedenen Flexner- und Y-Stämmen gegenüber je zwei Sera an Shigaruhr leidender Patienten.

Bezeichnung des Stammes	Mit Serum A			Mit Serum B			Mit Serum V		
	Agglutination			Agglutination			Agglutination		
	fein-körnige	grob-klumpige	Sedimentation	fein-körnige	grob-klumpige	Sedimentation	fein-körnige	grob-klumpige	Sedimentation
y-Overchen	500	?	500	100	?	500			
Flexner Moskau	200	50	1000	100	?	500			
„ Affe	100	?	100	200	?	200			
y-Amtsberg	100	50	100	50	50	50			
y 19	100	50	200	50	?	100			
y 35	100	?	100	50	50	50			
y Zeep	100	?	50	100	?	50			
y Cords	100	50	50	200	50	200			
y Ono V	100	50	100	200	100	200			
Flexner Sammlung	50	?	100	100	50	100			
„ Charbin	50	?	200	200	50	200			
„ 11	50	0	100	0	0	100			
y Sturm	50	?	50	200	50	500			
y R. V. K.	50	?	50	100	50	100			
y 798	50	0	50	·	·	·	100	?	100
y 4	0	0	0	·	·	·	100	?	50
y Denhard	0	0	0	·	·	·	50	0	0
y Bunzlau	0	0	50	0	0	50			
y Schur	0	0	0	0	0	0			
y 39	0	0	0	0	0	0			
y 745	0	0	0	·	·	·	0	0	0
y 697	0	0	0	·	·	·	0	0	0

In Tab. VIII sind die Titerhöhen zusammengestellt, die sich bei 23 Shiga-Kruse-Stämmen mit dem Serum A nach den drei verschiedenen Methoden ergaben. Dabei zeigt sich zunächst, daß die drei Reaktionen zwar in vielen Fällen annähernd parallel, in anderen jedoch weit auseinander gehen. Sie sind also in gewissem Grade unabhängig voneinander: sowohl zwischen grob- und feinkörniger Agglutination als auch zwischen der Sedimentation und jeder der beiden

Agglutinationsformen finden wir zuweilen große Differenzen. Es liegt am nächsten, die Ursache dafür in einer Verschiedenheit der physikalischen Eigenschaften der einzelnen Kulturen zu suchen, die die Sedimentierung und die Haufenbildung und weiterhin die Entstehung großer oder kleiner, fester oder loser Haufen beeinflussen.

Es ist nun eine weitere Frage, ob auch die Antistoffe, die bei den drei Reaktionen beteiligt sind, in ihrer Wirkung in gewisser Hinsicht voneinander verschieden sind; hierüber kann nur die Untersuchung einer größeren Zahl von Sera mit denselben Stämmen Auskunft geben. Derartige Untersuchungen liegen in den schon besprochenen Arbeiten von Dünner, Friedemann und Steinbock vor; aus denselben ergibt sich in der Tat, daß bei Untersuchung einer größeren Zahl menschlicher Immun- und Normalsera die Titer für grobklumpige und feinkörnige Agglutination durchaus nicht immer parallel gehen. Dieses Verhalten gibt uns ja erst die Berechtigung, die „grobklumpige“ Agglutination als besondere Untersuchungsmethode einzuführen. Gewisse Unterschiede in gleichem Sinne ergeben sich auch aus unserem Material, obwohl unsere Untersuchungen nicht speziell auf diesen Punkt gerichtet waren.

Von den drei Verfahren ergibt die Sedimentation weitaus die größten Schwankungen, von 1:100 bis 1:50000, sie ist also bei einzelnen Stämmen eine sehr empfindliche Reaktion. Dabei liegt der Durchschnittstiter der untersuchten Stämme etwa bei 1:500. Die feinkörnige Agglutination ergibt ebenfalls einen durchschnittlichen Titer von etwa 1:500, die Schwankungen liegen aber nur zwischen 200 und 1000. Die grobklumpige Agglutination zeigt die geringsten Schwankungen, sie geht niemals über 1:200 und zwar ergibt weitaus die Mehrzahl der Stämme (nämlich 15 von 23) den Endtiter 1:200. Zu bemerken ist dabei allerdings, daß auch bei gleichem Titer die Klumpenbildung nicht ganz gleich ist; einzelne Stämme bilden auffallend große Klumpen, so daß sie sich also für derartige Untersuchungen besonders eignen, bei anderen sind die groben Flocken nicht ganz so charakteristisch. Eine besondere Aufmerksamkeit beanspruchen aber die beiden Stämme, bei denen gar keine grobe Agglutination beobachtet wurde. Diese beiden Stämme, die bei dreimaliger Wiederholung der Versuche immer dasselbe Resultat aufwiesen, zeigten zugleich die Eigentümlichkeit, jedesmal eine exzessiv hohe Sedimentation zu geben. Die beiden ersten Male wurde die Grenze der Reaktion nicht erreicht, das dritte Mal ging sie bis 1:50000 +, 1:100000 —. Es besteht demnach in diesen Fällen ein gewisser Antagonismus zwischen Sedimentation und grober Agglutination. Ob die Herkunft der beiden Stämme aus Asien — Stamm Shiga-Original wurde uns seinerzeit von Shiga zugesandt,



Stamm Ono I stammte von einer mandschurischen Epidemie — oder, was wohl wahrscheinlicher ist, die lange Fortzüchtung eine Rolle bei dieser Eigentümlichkeit spielt, lassen wir dahingestellt. Zur Charakterisierung der benutzten Stämme überhaupt sei noch folgendes mitgeteilt: Stamm Shiga-Original und Ono I sind durch viele Jahre fortgezüchtete Laboratoriumsstämme. Die übrigen Stämme waren sämtlich während der Kriegszeit gezüchtet. Stamm Feddersen, ein 1 Jahr alter, vom westlichen Kriegsschauplatz herrührender Stamm, zeigt gute feinkörnige und deutliche grobklumpige Agglutination (bis 1 : 200, einmal bis 1 : 500), die Klumpen sind dabei von mittlerer Größe. Stamm Barisionek und Teplachoroff, 1 Jahr alte, von russischen Kriegsgefangenen herrührende Stämme, zeigen größere Klumpen als alle anderen untersuchten Stämme; derartige Kulturen dürften für diagnostische Untersuchungen am zweckmäßigsten zu benutzen sein. Zwei Stämme, Shiga 32 und Shiga 1432, zeigten mit je einem Serum eine grobe Agglutination bis 1 : 200, während das andere Serum denselben Stamm nur bis 1 : 50 agglutinierte. Die übrigen Stämme agglutinierten grob bis 1 : 100 und 200 mit mittlerer Reaktion wie Stamm Feddersen.

Tab. IX zeigt, daß keine der drei Methoden, wie das für die feine Agglutination ja bereits von Martini und Lentz festgestellt ist, eine Differenzierung der verschiedenen Ruhrtypen mit Patientenserum gestattet; vielmehr werden bei jedem Verfahren die y- und Flexnerstämme vielfach mit beeinflußt. Besonders auffallend ist in dieser Beziehung der hohe Titer für grobklumpige Agglutination, den der y-Stamm Ono V mit dem Serum B erreicht. Es handelt sich hier ebenfalls um einen asiatischen Stamm. Und zwar hatte Ono bei der erwähnten mandschurischen Epidemie konstatiert, daß der y-Typ Ono V besonders schwere Ruhr verursachte, während der Shigatyp bei leichteren Erkrankungen gefunden wurde. Je ein Vertreter der beiden Typen wurde damals unserem Institut zugesandt.[1]

Einer Erklärung bedürfen noch die vielen Fragezeichen in der Tab. IX. Sie bedeuten, daß in diesen Fällen die Agglutination sich aus recht groben Häufchen zusammensetzte, aber doch eine ziemlich gleiche Korngröße der einzelnen Häufchen untereinander aufwies. Es kommen also tatsächlich Fälle vor, bei denen man im Zweifel sein kann, ob man sie der groben oder der feinen Agglutination zuweisen soll; wenn sie aber, wie in unseren Versuchen nur bei der Mitagglutination der atoxischen Arten, nicht bei der Beeinflussung der Shiga-Kruse-Bazillen durch Shiga-Patientenserum

[1] Nach einer persönlichen Mitteilung von Hrn. Geheimrat Lentz.



gefunden werden, so bilden sie kein Hindernis für die Anwendung der Reaktion. Was die Spezifität der grobklumpigen Agglutination betrifft, so haben wir in dieser Hinsicht nur ein kleines Material zur Verfügung, nämlich 18 menschliche Normalsera; in Bestätigung der Mitteilungen von Dünner und Friedemann und Steinbock fanden wir mit beiden Stämmen in den Verdünnungen 1:25, 1:50 und 1:100 niemals eine ausgesprochene Reaktion, während dieselben Sera, wie oben erwähnt, mit dem Stamm Feddersen mehrfach wenigstens in der Verdünnung 1:25, mit Stamm Original dagegen häufig bis 1:100 feinkörnig agglutinierten.

Zum Schluß seien noch kurz einige Versuche mit einem vom selben Patienten wie das Serum A, nur aus einem späteren Stadium der Rekonvaleszenz stammenden Serum berichtet. In diesen (zwei) Versuchen wurden 13 Shigastämme miteinander verglichen, und zwar wurden die Verdünnungsstufen von 1:10, 1:20, 1:50, 1:100 bis 1:100000 abgestuft. Es erwies sich dabei, daß zwar die Verdünnungen 1:10 und 1:20 stets auch eine grobklumpige Reaktion gaben, soweit dieselbe überhaupt erzielt wurde, daß sie jedoch in ihrer Stärke der gewöhnlich bei 1:200 oder 1:100 liegenden Endreaktion glich, während die Verdünnung 1:50 eine ungleich stärkere grobklumpige Reaktion hervorrief. Dieser Umstand erscheint mir insofern wichtig, als dieser Zonencharakter der Reaktion sich, wie in der Einleitung ausgeführt, auch in den Tabellen von Friedemann und Steinbock wiederspiegelt und zwar bei einigen Fällen in der Weise, daß die Reaktion 1:40 noch feinkörnig ist, während 1:80 oder auch 1:160 grobklumpig reagieren. Vielleicht darf man annehmen, daß hierbei Schutzkolloide eine Rolle spielen.

4. Über den Einfluß des Erhitzens auf die Agglutinabilität von Ruhrbazillen und über die Möglichkeit der Herstellung eines haltbaren Ruhrdiagnostikums.

Die Untersuchungen, über die nachstehend berichtet wird, wurden von Marine-Oberstabsarzt Dr. Gräf während seines Kommandos zum Institut ausgeführt, jedoch nicht veröffentlicht, da der eigentliche Zweck, die Herstellung eines vollkommen zuverlässigen, mindestens $^1/_2$ Jahr haltbaren Ruhrdiagnostikums, nicht ganz erreicht wurde. Die Protokolle wurden mir von Herrn Geheimrat Neufeld für diese Mitteilung übergeben.

Zu den Versuchen wurde zunächst ein Shiga-Kruse-Stamm „Stratmann“ aus der Döberitzer Epidemie 1902 benutzt, und die Konservierung



der Bakterienaufschwemmungen nach folgendem Verfahren versucht: Einstündiges Erhitzen auf 55°, desgleichen auf 60°, $^1/_4$stündiges Erhitzen im Dampftopf, Zusatz von Formalin 1:1000 und 1:10000, Chloroform 3 Proz., Karbol 0·3 Proz., Thymol (als Kristall zugesetzt), Äther 10 Proz., Kochsalz 10 Proz. und 33 Proz., Milchzucker 33 Proz., Glyzerin 50 Proz., Chlorkalk 1:1000, Eintrocknen der abgekratzten Kulturmasse im Exsikkator.

Das konservierte Material wurde zum erstenmal nach 3 Wochen, zum zweitenmal nach 3—4 Monaten geprüft. Dabei zeigten vor allem die mit Milchzucker und mit Äther, sodann die mit Formalin und mit Kochsalz aufgehobenen sowie die auf 55° und 60° erhitzten Proben spontane Ausflockung, die anderen Proben agglutinierten zum Teil schlecht. Weitaus die besten Ergebnisse lieferten die im Dampftopf gekochten Bakterien. Sogleich nach dem Erhitzen agglutinierten die Bakterien nicht nur bis zu viel weiteren Serumverdünnungen als vorher, sondern auch, was für die praktische Ruhrdiagnose erwünscht erscheint, erheblich schneller; sie behielten die Eigenschaften meistens in demselben Grade bei, wenn sie bis zu 3 Monaten mit Thymol oder $^1/_2$ Proz. Karbol versetzt aufbewahrt wurden. Allerdings war die Ausflockbarkeit nicht nur dem spezifischen Serum gegenüber erhöht, sondern die konservierten Proben zeigten auch gegenüber manchen Normalsera von Menschen sowie y-Ruhr-, Typhus- und Paratyphus-Kaninchenimmunsera eine Mitagglutination bis etwa 1:100 gegenüber einer solchen von 1:10, selten 1:30 der lebenden Bazillen, dafür geben sie aber auch mit homologen Sera 10mal so hohe Ausschläge als die lebenden Bazillen. Das Nähere ergibt Tab. X und XI.

Bei weiteren Versuchen zeigte sich aber, daß einzelne Proben des Diagnostikums, die in derselben Weise hergestellt und aufbewahrt waren, aus unbekannten Gründen schon nach 3 Monaten versagten, indem sie ziemlich stark spontan ausflockten; bei anderen, die nach 3 Monaten noch ausgezeichnet reagierten, trat später dieselbe Erscheinung ein. Das Verfahren konnte also für die Praxis nicht als zuverlässig empfohlen werden.

Dieselbe Methode wurde damals auch an drei anderen Shiga-Kruse-Stämmen sowie einigen Flexner- und y-Stämmen der Sammlung des Instituts und an vier Meningokokkenstämmen versucht. Der Erfolg war jedoch in allen Fällen schlecht: bei den Shiga-Kruse-Stämmen trat keine Erhöhung des Titers ein, dagegen nach wenigen Wochen schon spontane Ausflockung; auch bei sämtlichen Meningokokkenproben stellte sich in kurzer Zeit Spontanagglutination ein, ähnliche Ergebnisse lieferten die Flexner- und y-Stämme.



Tabelle X.

Vergleichende Prüfung mit Shiga-Kruse-Bazillen hergestellter Diagnostica. Das Diagnostikum ist bei Zimmertemperatur im Dunkeln aufbewahrt. Agglutination mit Kaninchen-Testserum 1.

Beobachtung nach:

	1/2 Stunde 37°	2 Stunden 37°	24 Stunden Zimmertemperat.
1. Agarabschwemmung von lebenden Bazillen (24stündig)	1:300	1:300	1:3000
2. Material von derselben Platte, 15 Minuten im Dampftopf gekocht	1:1000	1:3000	1:30000
3. 15 Minuten gekochtes, ohne Antiseptikum 20 Tage aufbewahrtes Material	1:300	1:1000	1:10000
4. Material wie 3. zubereitet, mit 0·5 Proz. Karbolzusatz aufbewahrt	1:300	1:1000	1:30000
5. Material wie 3. zubereitet, mit Thymolzusatz (1 Kristall zu 10 ccm) aufbewahrt	1:1000	1:3000	1:30000

Tabelle XI.

Agglutination mit Kaninchen-Testserum 2.

Beobachtung nach:

	1/2 Stunde 37°	2 Stunden 37°	24 Stunden Zimmertemperat.
1. Agarabschwemmung von lebenden Bazillen (24stündig)	1:100	1:2000	1:2000
2. 15 Minuten gekochtes, ohne Antiseptikum 3 Monate aufbewahrtes Material	1:2000	1:40000	1:40000
3. wie 2., jedoch mit Karbol aufbewahrt	1:500	1:20000	1:20000
4. wie 2., jedoch mit Thymol aufbewahrt	1:2000	1:2000	1:20000

Leider war der Stamm „Stratmann" zu Kriegsbeginn eingegangen, so daß die Versuche nicht wieder aufgenommen werden konnten. Ich habe aber in letzter Zeit 13 Shiga-Kruse-Stämme in dieser Richtung untersucht, indem ich Proben derselben Agarabschwemmung, lebend und nach 20 Minuten langem Kochen im Dampftopf, mit stark agglutinierendem Shiga-Kruse-Patientenserum (Serum A) prüfte. Die Reaktion im Reagenzglas, nach 24 Stunden mit der Lupe abgelesen, blieb 4mal auf der gleichen

Höhe, 9mal sank sie um das 2—5fache, keinmal erhöhte sie sich. Ebenso waren die Titer für die großklumpige Agglutination und die Sedimentation in keinem Falle erhöht, bei mehreren Stämmen dagegen verringert. Die Kochsalzkontrollen waren nicht beeinflußt.

Es ergibt sich also das merkwürdige Resultat, daß ein bestimmter Shiga-Kruse-Stamm durch Erhitzen in seiner Agglutinabilität ganz anders beeinflußt wurde, als alle anderen untersuchten Shigastämme. Daß verschiedene Bakterienarten bei einer bestimmten Art der Sterilisierung sich bezüglich der Agglutination ganz verschieden verhalten, ist schon mehrfach beschrieben worden. So berichtet Smidt, daß, während Typhusbazillen nach Abtötung bei 60° noch agglutinieren, Paratyphusbazillen dabei ihre Agglutination völlig einbüßen, während sie bei Abtötung durch Formol gut reagieren. Stühlinger fand im Chloroform ein Mittel, das die Agglutinabilität der Paratyphusbazillen unversehrt ließ, aber die der Typhusbazillen vernichtete. Die Versuche desselben Autors zur Herstellung eines haltbaren Ruhrdiagnostikums hatten keinen Erfolg.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Während früher eine positive Agglutination von Shiga-Kruse-Ruhrbazillen mit dem Serum verdächtiger Krankheitsfälle bereits in der Verdünnung 1:50 als beweisend galt, haben neuere Erfahrungen während des Krieges zu ungünstigeren Ergebnissen geführt. Nach Untersuchungen von Kutscher, Dünner, Friedemann und Steinbock und von Schmidt treten im Serum Typhusgeimpfter (nach Kutscher auch Cholerageimpfter) häufig Mitagglutinine auch für Shiga-Kruse-Ruhrbazillen auf. Die letzteren drei Autoren nehmen überhaupt eine Steigerung der Mitagglutinine — oder Nebenagglutinine — auch durch gewisse andere Krankheiten an. Durch diese Erfahrungen erscheint die Bedeutung der Agglutinationsprobe zur Diagnose der Ruhr stark beeinträchtigt.

Nach Schmidt ist diesem Übelstand durch Auswahl eines gegenüber Normalagglutininen möglichst wenig empfindlichen Stammes und gleichzeitige Heraufsetzung des Titers auf 1:100 (bei Prüfung nach 24 Stunden) zu begegnen. Jedoch gehen dabei eine Anzahl von positiven Diagnosen verloren, da häufig der Agglutinationstiter bei Ruhrkranken unter 1:100 bleibt. Die Reaktion in der Verdünnung 1:50 soll nur, wenn sie bereits nach 2 Stunden positiv ist, eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose gestatten.

Bei meinen Versuchen mit einer Anzahl Ruhrpatientensera agglutinierte nur einer von zwei verglichenen Shiga-Kruse-Stämmen regelmäßig, während



der andere gelegentliche Mitagglutination mit anderweitigen Sera, z. B. auch mit einem Typhuspferdeserum zeigte, andererseits aber auch zuweilen inagglutinabel wurde. Es muß also zunächst ein spezifisch reagierender Stamm in dieser Weise durch Prüfung an einer Anzahl Normal- und Immunsera ausgewählt werden.

Bei Prüfung einer größeren Anzahl von Patientensera mittels vergleichender Agglutination auf Typhus-, Paratyphus-B, y- und Shiga-Kruse-Agglutinine ergab sich, daß die Agglutination des gewählten Shiga-Kruse-Stammes bei gleichzeitig vorhandenen Typhus- oder Paratyphusagglutininen — gleichviel, ob diese sich bei Geimpften oder Nichtgeimpften finden — höchstens in einer Verdünnung von 1:100 eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Shigaruhr zu stellen gestattete. Werte von 1:50 waren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit großer Wahrscheinlichkeit als Mitagglutination aufzufassen. Eine größere diagnostische Bedeutung gewinnt eine positive Shiga-Kruse-Agglutination, wenn das betreffende Serum gleichzeitig mit Typhus-, Paratyphus-B- (eventuell auch A-) Bazillen untersucht wird und dabei negativ reagiert. Dieses vergleichende Verfahren ist jedoch für die Anwendung im laufenden Betriebe eines Untersuchungsamtes etwas umständlich.

Da die praktische Verwendung des Shiga-Kruse-Widal unter den gegenwärtigen Umständen in bisheriger Form den neueren Erfahrungen nach recht unsichere Ergebnisse liefert, so verdient eine neue zuerst von Friedemann beobachtete Form der Reaktion, nämlich die grobklumpige Agglutination großes Interesse. Diese Reaktion ist nach Dünner und Friedemann und Steinbock bei echten Shiga-Kruse-Ruhrinfektionen fast stets zu finden und wurde bisher nicht als unspezifische (Mit- oder Nebenagglutination) beobachtet. Kürzlich hat allerdings Jacobitz in einer Anzahl von Fällen auch die grobklumpige Agglutination bei nicht Ruhrkranken bis 1:50 (nicht aber 1:100) positiv gefunden. Es müssen daher wohl weitere Untersuchungen abgewartet werden, bevor die Grenze, in der die grobklumpige Agglutination bei menschlichem Serum als sicher spezifisch anzusehen ist, festgesetzt werden kann. Als beweisend würden dabei aber unseres Erachtens nur Untersuchungen anzusehen sein, bei denen ein bisher von den Autoren nicht hervorgehobener Punkt der Versuchstechnik beachtet wird.

Die grobklumpige Agglutination ist nämlich unserer Erfahrung nach mit Sicherheit von einer starken feinkörnigen nur zu unterscheiden, wenn das Reagenzglas nicht, wie es in unserem und wohl in vielen anderen Laboratorien bei der Agglutinationsprüfung üblich ist, geschüttelt wird; es darf vielmehr nur so leise bewegt werden, als es zum Aufwirbeln des



Bodensatzes gerade genügt. Die Hauptkennzeichen der groben Agglutination sind die außerordentliche Größe, die unregelmäßige Form und verschiedenartige Korngröße der agglutinierten Partikel. Bei stärkerem Schütteln gehen diese Kennzeichen verloren; die Korngröße wird geringer und einheitlich, und die Reaktion ist dann nicht mehr mit Sicherheit als grobklumpig zu erkennen.

Von 23 mit drei stark agglutinierenden Patientensera geprüften Shiga-Kruse-Stämmen ergaben 21 das Phänomen der grobklumpigen Agglutination, allerdings in verschiedenem Grade; zwei sonst gut agglutinierende Stämme gaben bei mehrmaliger Prüfung stets nur die feinkörnige, nie die grobklumpige Agglutination. Für diese Reaktion ist daher die Auswahl besonderer Stämme notwendig. Die erwähnten beiden Stämme zeigten dagegen bei einer dritten Modifikation, die zum Vergleich herangezogen wurde, nämlich der „Sedimentation" (nach Kuhn und Woithe) gegenüber den anderen Shiga-Kruse-Stämmen eine außerordentlich gesteigerte Empfindlichkeit.

Da hiernach die Titer der drei Reaktionen, nämlich der gewöhnlichen (feinkörnigen) Agglutination, der grobklumpigen Agglutination und der Sedimentation, bei den 23 Shiga-Kruse-Stämmen stark differierten, sind die Reaktionen als nebeneinander hergehende, bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängige Vorgänge zu betrachten.

Die grobklumpige Agglutination zeigte mit einem stark agglutinierenden Patientenserum bei allen 13 daraufhin geprüften Stämmen ein deutliches Optimum, das meist bei der Verdünnung 1:50 lag, die Reaktionen 1:10 und 1:20 waren deutlich schwächer.

Ein Shiga-Kruse-Stamm (Stratmann) agglutinierte in Versuchen von Dr. Gräf im Gegensatz zu 16 anderen Shigastämmen nach Erhitzen im Dampftopf erheblich besser und schneller als lebend und behielt, mit Karbol versetzt, in vielen Fällen seine gute Reaktionsfähigkeit mehrere Monate bei, doch waren die Ergebnisse nicht regelmäßig genug, um die Herstellung eines zuverlässigen, haltbaren Ruhrdiagnostikums zu gestatten.



Literaturverzeichnis.

Bernhardt, *Diese Zeitschrift.* 1914. Bd. LXXIX. S. 220.
Dünner, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1915. S. 1184. Nr. 46.
Derselbe, *Therapie der Gegenwart.* 1916. Nr. 8.
Friedemann und Steinbock, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. S. 215.
Gäthgens, *Münchener med. Wochenschrift.* 1906. Arb. K. G. A. Bd. XXV. 1907. S. 299.
Höfer und Schiemann, *Veröff. a. d. Geb. d. Medizinalverw.* 22. Heft. S. 9 u. 12.
Hohn, zitiert nach Lentz, Kolle-Wassermanns *Handbuch.* II. Auflage. 1913. Bd. III. S. 948.
Jacobitz, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1916. Nr. 26. S. 718.
Kleine, *Diese Zeitschrift.* 1904. Bd. XLIV. S. 183.
Koch, *Ges. Werke.* II. S. 847.
Kuhn und Woithe, *Med. Klinik.* 1909. S. 1631.
Kuhn, Gildemeister und Woithe, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. XXXI. S. 413.
Fr. Kutscher, *Münchener med. Wochenschrift.* 1915. S 1214. Nr. 36.
Lentz, Kolle-Wassermanns *Handbuch.* II. Auflage. Bd. III. S. 947ff.
Lentz, *Zentralbl. f. Bakt.* Ref. Bd. XXXVIII. Beihefte. S. 79.
Martini und Lentz, *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI.
Messerschmidt, *Zeitschr. f. Immunitätsforschung.* 1912. Bd. XIII. S. 378.
Neufeld, *Diese Zeitschrift.* 1904. Bd. XLIV. S. 161.
Paltauf, Kolle-Wassermanns *Handbuch.* II. Auflage. Bd. III. S. 498.
Schmidt, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXXI. S. 57.
Schütz, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. S. 442.
Smidt, *Zentralbl. f. Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXVIII. S. 24.
Stühlinger, *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. LIV. S. 54.



[Aus dem Hygienischen Institut der Technischen Hochschule Danzig.]

Zur Bakteriologie der broncho-pneumonischen Erkrankungen bei Fleckfieber.

Von

Prof. Dr. J. **Petruschky**,

Vorstand des Hygienischen Instituts der Technischen Hochschule und fachärztlicher Beirat für Hygiene beim stellvertretenden XVII. A.-K. Danzig.

(Hierzu Taf. VIII—X.)

Die große Mehrzahl derjenigen, welche sich mit Untersuchungen über die Krankheitsursache des Fleckfiebers beschäftigt haben, stand unter dem Eindruck der französischen Arbeiten von Nicolle, Conseil und Conor, die von der Voraussetzung ausgingen, daß das Fleckfieber eine ausschließlich durch Läuse übertragene Blutkrankheit und ihr Erreger ein reiner Blutparasit sei. Die Auffassung, daß die Läuse, namentlich die Kleiderläuse, an der Übertragung des Fleckfiebers wesentlich beteiligt sind, hat durch die Erfahrungen dieses Krieges eine immer festere Stütze gewonnen, und die Läusebekämpfung hat praktisch der Fleckfieberbekämpfung große Dienste geleistet.

Offen ist noch die theoretische Frage von der Natur des Fleckfieberparasiten. Die Auffassung, daß es sich um einen Blutparasiten aus dem Reiche der Protozoen handeln müsse, ist nicht unanfechtbar. Die bisherigen Ergebnisse nach dieser Richtung sind noch nicht hinreichend einheitlich, um der Auffassung eine hinreichend feste Grundlage zu geben. Auch Pilze oder Bakterien könnten durch Läuse übertragen werden, nicht nur durch Stich, sondern auch durch Verbreitung des Läuseschmutzes, vorausgesetzt, daß die Erreger im Körper der Läuse eine Vermehrung erfahren. Ich erinnere an die Verschleppung des Streptothrixpilzes durch das auf verschimmelten Tapeten schmarotzende Lathridiuskäferchen.[1] Aber auch nach dieser Richtung geben die bisherigen Untersuchungen bei Fleckfieber

[1] Vgl. Kolle-Wassermann, *Handbuch der Infektionskrankheiten*. Abschnitt: Trichomyceten-Trichobakterien.



noch keinerlei feste Anhaltspunkte. Die bisher bekannt gewordenen Bakterienbefunde sind fast durchweg aus Blutuntersuchungen gewonnen, zum Teil durch recht fragwürdige Anreicherung in flüssigen Nährböden, während wieder andere Autoren behaupten, daß das Blut bei Fleckfieber sich verhalte „wie eine sterile Flüssigkeit".

Als ich im Winter 1914/15 zum erstenmal Gelegenheit hatte, eine größere Fleckfieberepidemie unter den russischen Gefangenen des Lagers Tuchel zu beobachten, erinnerte ich mich alsbald der Lehren meines verehrten Meisters R. Koch und suchte nach irgendwelchen Ausscheidungen der Kranken, in denen etwaige Infektionserreger reichlich und vielleicht zuweilen in reinem Zustande schon mikroskopisch zu finden seien.

Im Urin zeigte sich nichts Derartiges, er war meist steril. Auch das Blut war vorwiegend frei von Bakterienkeimen. Im Gegensatz hierzu ergab die Untersuchung des Auswurfs, der fast immer vorhanden war, reichlich charakteristische Befunde eines kleinen Bacillus, den ich anfänglich für den Influenzabacillus hielt, der sich aber alsbald als ein Lebewesen sui generis herausstellte. Von den ersten 17 Auswurfproben, welche ich untersuchte, enthielten 2 den Bacillus in Reinkultur (vgl. Fig. 1, Taf. VIII).

Daraufhin entschloß ich mich zu einer vorläufigen Veröffentlichung[1], um die Aufmerksamkeit anderer Beobachter auf den Auswurf der Fleckfieberkranken zu lenken und zu weiteren Beobachtungen anzuregen. Bald nach meiner Veröffentlichung erhielt ich eine briefliche Mitteilung von Herrn Dr. Arnheim aus Stade, welcher in dem von ihm geleiteten Medizinal-Untersuchungsamt analoge Befunde bei Fleckfieber erhoben hatte. Etwas später teilte er seine Beobachtungen in der Deutschen medizinischen Wochenschrift unter Beifügung von zwei Abbildungen mit.[2] Wenn man von der Verwechslung der Unterschriften und der etwas rauhen Wiedergabe der Bilder absieht, spricht namentlich die Abbildung der Kolonien mit der charakteristischen Verdichtung im Zentrum („Hütchen") für die Identität der Arnheimschen Bazillen mit den meinigen.

Ich hatte mir inzwischen die Spezialaufgabe gestellt, die entzündlichen Affektionen der Atmungswege bei Fleckfieberkranken genauer zu studieren und namentlich festzustellen, welche Mikroorganismen am häufigsten dabei zu finden sind, und ob noch weitere unbekannte Arten sich darunter finden. Ferner festzustellen, ob die gefundenen Arten auch in der Leiche nachweisbar sind, namentlich ob sie ins Blut übergehen und in anderen Organen als den Bronchien nachweisbar sind. Bei diesen Untersuchungen hoffte ich am ehesten ein Urteil darüber

[1] *Zentralblatt f. Bakt.* I. Abt. Originale. 1915. Nr. 7.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. Nr. 36.



zu gewinnen, ob es sich bei diesen oft sehr influenzaähnlichen Affektionen der Atmungswege um Mischinfektionen mit der eigentlichen Krankheit oder um Teilerscheinungen des Fleckfiebers selbst handelt. Ich habe meine Untersuchungen mehr als ein Jahr lang fortgesetzt, obwohl das Material zuletzt spärlich floß, und bin zu einem abschließenden Urteil, welches sich mit Bestimmtheit beweisen ließe, noch nicht gelangt, möchte aber mit der Veröffentlichung meiner Beobachtungen nicht länger zurückhalten, da ein junger Kollege, Herr Hermann Reuter, welcher sich auf Veranlassung des Herrn Geheimrat Flügge behufs Ausarbeitung einer Dissertation an mich wandte, inzwischen die Aufgabe übernommen und durchgeführt hat, die bisherigen bakteriellen Befunde bei Fleckfieber zusammenzustellen und zu vergleichen. Es scheint mir empfehlenswert, beide Arbeiten möglichst gleichzeitig erscheinen zu lassen.

I. Die Auswurfuntersuchungen bei Fleckfieberkranken.

In den typischen Fällen bestand der Auswurf aus einem zähen, glasigen Schleim von ebenso klebriger Beschaffenheit wie der Auswurf der an Lanceolatuspneumonie Leidenden. Der Fleckfieberauswurf enthielt aber fast nie „rostbraune“ Stellen, sondern mehrfach, wenn auch nicht regelmäßig, kleinste, weniger als hirsekorngroße, rote Blutpunkte. Rein eitrige Stellen, wie sie der Auswurf Influenzakranker fast immer enthält, fehlten gewöhnlich. Wo sie vorhanden waren, ließ sich Mischinfektion mit Eiterkokken nachweisen, die relativ selten war.

Bei einem Besuche im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin Ende März 1915 hatte ich zufällig Gelegenheit, einen Sputumausstrich auf Ascitesagar meines verehrten Freundes Cornet, des leider kurz vorher an Fleckfieber verstorbenen bekannten Tuberkuloseforschers, zu untersuchen.

Schon bei schwacher Vergrößerung zeigte die Platte sehr zahlreiche charakteristische Kolonien, und das Klatschpräparat ließ deutlich die mit dem Typus F 1 übereinstimmenden Bazillen[1] erkennen. Herr Professor Zettnow hatte die Güte, Photogramme von der Cornetplatte sowie von einer von mir mitgebrachten Reinkulturplatte des F 1 sowie von einem Auswurfpräparate aus Tuchel herzustellen[1] und mir für diese Veröffentlichung zu überlassen, wofür ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank abstatte. Eine Weiterzüchtung der F-Bazillen von der Cornetplatte gelang leider nicht mehr, da die Platte schon einige Tage alt und von Kokkenarten stark durchsetzt war.

[1] Vgl. die Photogramme Nr. 3 und 4, Taf. VIII u. IX.



Was nun die Eigenschaften des Bacillus F 1 in der Reinkultur anlangt, so erscheint er in der Agarkultur kräftiger, zuweilen auch länger als im Sputumpräparat, wie dies die Fig. 6, Taf. IX erkennen läßt. Außerdem nimmt er in Reinkultur die Färbung nach Gram tadellos an, wenn zur Vorfärbung eine Karbol-Gentianaviolettlösung benutzt wird, die etwa $1^1/_2$ Proz. Karbol enthält. Im Auswurf ist die Gramfärbung erst dann durchführbar, wenn das getrocknete Sputumpräparat in Alkohol-Äthermischung vorbehandelt wird, weil sonst das ganze Präparat von Gentianaklexen durchsetzt erscheint und einzelne Bazillen kaum erkennen läßt.

Vom Influenzabacillus, an welchen F 1 im Sputumpräparat bei monochromer Färbung erinnert, ist also der Bacillus F 1 schon durch die Färbung nach Gram immer mit Sicherheit zu trennen. Bei der Färbung nach Giemsa erscheint der Bacillus wesentlich kleiner und bipolar gefärbt, während das Mittelstück blaß erscheint.

Zur Züchtung ist von festen Nährböden Nutroseagar, am besten mit Zusatz von je 1 Proz. Glyzerin und Traubenzucker, geeignet. Zusatz von Blut wie bei der Züchtung des Influenzabacillus, ist nicht nur nicht erforderlich, sondern sogar unvorteilhaft. Auf Löfflerserum wächst Bacillus F 1 gut, im Kondenswasser des Löfflerserums sogar besonders üppig und mit Neigung zur Kettenbildung (Fig. 2, Taf. VIII). Auf Gelatine ist ein Wachstum nicht zu erzielen, da der Bacillus nur bei Bruttemperatur wächst.

Von flüssigen Nährböden ist gewöhnliche Fleischbrühe wenig, dagegen solche mit je 1 Proz. Glyzerin- und Traubenzuckerzusatz gut geeignet.

Auf Lackmusmolke wächst der Bacillus ohne wesentliche Änderung der Färbung, auf dem Gärungskölbchen ohne Gasbildung und ohne Trübung der Flüssigkeit. Das Wachstum auf allen flüssigen Nährböden ist ausgesprochen krümelig (Spontanagglutination); daher sind leider Agglutinationsversuche mit Serum nicht durchführbar.

Der Unterschied vom Pseudodiphtheriebacillus, dem er im Klatschpräparat etwas ähnelt, ist durch diese Wachstumseigentümlichkeiten ohne weiteres ersichtlich.

Die Kolonien auf Nutroseagar bleiben anfangs klein und durchscheinend, wenn auch nicht so durchsichtig wie z. B. Pneumokokkenkolonien. Sie reflektieren auffallendes Licht stark, was zum Teil dadurch bedingt erscheint, daß sie häufig einen zentralen Kegel (ein „Hütchen“) zeigen, der über das Niveau des Randes der Kolonie hervorragt. Diese besonders charakteristische Gestalt der Kolonie ist bei schwacher Vergrößerung — etwa fünfzigfach — gut erkennbar und in den Figg. 3 bis 5, Taf. VIII, IX, sowie Fig. 8, Taf. X wiedergegeben.



Bei starker Vergrößerung — etwa 1·200 fach (Fig. 5, Taf. IX und Fig. 9, Taf. X) — zeigen die Kolonien ein deutlich grobkörniges Aussehen, im Gegensatz zu den glatten oder sehr feinkörnigen Kolonien der Streptokokken.

Das gefärbte Klatschpräparat zeigt dann die Zusammensetzung der Kolonien aus einzelnen Bazillen (Fig. 6, Taf. IX), die im Verbande der Agarkolonien meist größer erscheinen als z. B. in dem Kondenswasser der Löfflerröhrchen (Fig. 2, Taf. VIII), in welchen die Neigung zur Kettenbildung hervortritt.

Außer diesem Typus F 1, welcher in den Fleckfiebersputis sowie in den Fleckfieberleichen fast ausnahmslos nachweisbar war, wurden in einem Teil der Sputa sowie in einigen Leichen noch Mikroorganismen gefunden, die mir von Auswurfuntersuchungen einheimischer Kranken nicht bekannt waren. In dem zehnten der untersuchten Sputa fanden sich neben dem Typ F 1 zahlreiche Kokken, die sich nicht als zu den bekannten Arten gehörig erwiesen. Sie wurden als F 10a und F 10b bezeichnet. Die Kolonien von F 10a auf Agar gleichen fast genau denen der Streptokokken. Das mikroskopische Bild zeigt aber nicht die bekannten Kettenkokken, sondern kleine, grampositive Kokken, welche die Anordnung von Staphylokokken zeigen. Nun ist es bekannt, daß auch Staphylokokken, frisch aus Krankheitsprodukten gezüchtet, oft in kleinen Kolonien wachsen. Diese aber sind immer wenig lichtdurchlässig („opak") und zeigen bei weiterer Fortzüchtung den Übergang in größere Kolonien mit weißer oder gelber Pigmentierung. Das ist bei F 10a niemals der Fall. Die Kolonien bleiben immer klein, lichtdurchlässig und ziemlich gleichmäßig in ihrer Größe. Sie wachsen auf gewöhnlichem Agar, gewöhnlicher Bouillon und auch auf Endoagar, welchen die F 1-Bazillen nicht lieben, und zwar unter Säurebildung. Dementsprechend röten sie Lackmusmolke und Lackmustraubenzuckeragar, was F 1 niemals tut.

Der Typus F 10b ist ein größerer, nicht nur in Gruppen, sondern vielfach auch allein liegender scheinbarer „Monococcus", der ebenfalls in kleinen, durchsichtigen Kolonien wächst, den Streptokokken ähnlich. Er unterscheidet sich, abgesehen von Größe und Anordnung, auch durch den Mangel der Säurebildung von F 10a. Bei den folgenden Untersuchungen wurde F 10a häufiger angetroffen als F 10b.

Bei den zahlreichen Kontrolluntersuchungen einheimischer Sputa wurde F 10b mehrmals gefunden, dagegen F 10a nur einmal bei einer Dame, die an einem Katarrh erkrankte, nachdem sie von ihrem auf dem östlichen Kriegsschauplatz tätigen Manne besucht worden war. Die Erkrankung verlief relativ leicht ohne wesentliches Fieber und ohne Exanthem. Von Fleckfieber konnte wohl keine Rede sein, zumal da auch der Ehe-



mann nicht daran gelitten hatte, und weitere Fälle sich nicht anschlossen. Typus F 10a möchte ich als „Mikrococcus staphyloides", Typus F 10b als „Monococcus sputi major" bezeichnen.

Ferner ist ein zuerst im Sputum Nr. 24 gefundener Typus zu erwähnen, der sich in Reinkultur von F 1 durch die Kolonienform, durch die besondere Kleinheit seiner Individuen und durch sehr kurze Lebensdauer auf künstlichen Nährböden unterscheidet. Er ist an Ausdauer dem Typus F 1 noch unterlegen, so daß er aus den häufig vorkommenden Mischungen auf der Sputumplatte noch schwerer in Reinkultur zu gewinnen ist als jener. Eine Mischkultur beider erinnert außerordentlich an den Formenreichtum einer Pneumokokkenkultur, nur daß die Individuen der Pneumokokken durchschnittlich viel größer sind. Ich habe eine Zeitlang geglaubt, eine besondere Pneumokokkenart mit kleinen Gliedern vor mir zu haben. Durch sorgfältige Auseinanderwirrung der Mischkulturen ließen sich aber immer nur F 1 und F 24 gewinnen, die für sich allein keine Pneumokokkenähnlichkeit mehr aufweisen und auch in der Mischung nicht die Tierpathogenität des Pneumococcus lanceolatus zeigen. Bei einer Fortzüchtung der Mischung von Kultur zu Kultur mit Intervallen von mehr als 5 Tagen bleibt schließlich nur der Typus F 1 übrig. Diese Erfahrung wurde namentlich bei der aus der Leiche 222 gewonnenen Mischung gemacht, aus der F 1 anfänglich sehr schwer rein zu erhalten war. Später habe ich mich von der Variation der Typen F 1 und F 24 („major" und „minor") überzeugt.

Zur Technik der Reinzüchtung möchte ich noch einige Bemerkungen machen, die bei Nachprüfungen willkommen sein dürften. Es ist ratsam, die Aussaat von Sputum erst nach mikroskopischer Untersuchung vorzunehmen, um über den Bakterienreichtum vorher einen Anhalt zu gewinnen und dementsprechend eine größere oder kleinere Menge des Sputums zur Aussaat zu bringen. Die an Plattenepithelien und Saprophyten reichen Teile des Sputums (Rachensputum), die sich makroskopisch meist schon durch Schaumblasen kennzeichnen, sind möglichst auszuschalten, und die rein glasigen, zähen Teile zu verwenden. Das gewählte Schleimstückchen wird mit der Platinöse auf die Platte übertragen und mittels eines Drigalskispatels gut verteilt.

Die Plattenaussaaten sind nach 24stündiger Bebrütung bei 37° mit der Lupe und mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops zu durchsuchen, um die charakteristischen Kolonienformen genau zu erkennen. Die verdächtigen Kolonien werden dann einzeln auf neue Platten übertragen und zwar am besten mittels kleiner sterilisierter Glasgriffel von der Form eines kurzen, angespitzten Bleistifts, da es mit einer Platin-



nadel oft schwer ist, die Kolonien vom Nährboden, auf dem sie ziemlich fest haften, zu entfernen. Nach weiteren 24 Stunden werden die sekundären Aussaaten mittels der schwachen Vergrößerung des Mikroskops auf Reinheit der einzelnen Kolonienformen geprüft, und eventuell nochmals Trennung vorgenommen.

Die weitere Fortpflanzung geschieht auf schräg erstarrten Agarröhrchen oder auch im Agarstich. Die Überimpfung muß wenigstens zweimal in einer Woche erfolgen, wenn ein Eingehen der Kulturen vermieden werden soll. Ausnahmsweise erhalten sich allerdings Kulturen bis zu 14 Tagen am Leben, namentlich wenn sie kühl aufbewahrt werden.

II. Leichenuntersuchungen.

Die Untersuchung der Leichenorgane wurde in der Weise vorgenommen, daß größere Organstücke mit gut erhaltener glatter Serosa der Leiche entnommen, und die Serosa derselben mittels eines in Alkoholäther getränkten, dann ausgedrückten Wattebausches vollständig gesäubert wurde. Nach kurzer Zeit ist die Oberfläche trocken und steril, was durch Kontrollausstrich festgestellt werden kann. Es wird dann ohne Glühen und Brennen mit einem sterilen, scharfen Messer ein Schnitt ins Innere gemacht und der hervorquellende Gewebssaft mit dem gleichen Messer abgestrichen und direkt auf eine Ecke einer Agarplatte gebracht. Von da aus wird das Material mittels eines Drigalskispatels auf der Fläche des Nährbodens unter möglichster Ausnützung desselben verteilt, wobei natürlich sorgfältig darauf zu achten ist, daß keine Kolonien mitgenommen werden, die sich etwa auf mehrtägigen Agarplatten schon als Verunreinigungen vorfinden. Nach 24stündigem Wachstum werden die Platten mit der Lupe und mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops durchsucht, die verschiedenen Charaktere der kleinsten Kolonien und damit die Zahl der vorhandenen Arten festgestellt, und nun mehrere Vertreter jeder Art mittels der erwähnten Glasgriffel auf neue Platten übertragen.

Die Leichenbefunde.

Von April 1915 ab wurden die im Schiffslager „Troyl“ bei Danzig vorkommenden Fälle von Fleckfieber und Fleckfieberverdacht in dem Seuchenlazarett „Hochstrieß“ bei Langfuhr untergebracht. Die Leitung dieses Seuchenlazaretts wurde Herrn Prof. Dr. Bruno Wolff, Privatdozent für pathologische Anatomie in Rostock, übertragen. Es war mir von besonderem Interesse, den Sektionen, welche in diesem Lazarett von Herrn Kollegen Wolff vorgenommen wurden, beizuwohnen und persönlich Material zur bakteriologischen Untersuchung zu entnehmen. Die hier



wiedergegebenen Notizen über die klinischen Diagnosen und das kurzgefaßte Ergebnis der Obduktion in makroskopisch-pathologischer Hinsicht verdanke ich Herrn Prof. Dr. Wolff. Die Bearbeitung der mikroskopisch-pathologischen Befunde ist Herrn Kollegen Wolff reserviert worden, ich gebe daher hierüber keinerlei Notizen. Es handelte sich bei den sezierten Leichen übrigens nicht durchweg um Todesfälle infolge Fleckfiebers. In zwei Fällen fanden sich ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen, während für Fleckfieber weder klinisch noch pathologisch Anhaltspunkte sich zeigten. Diese Fälle schalte ich von der Wiedergabe aus.[1] Ferner schalte ich einen Fall aus, welcher vom „Troyl" als Leiche eingeliefert wurde, bei welchem eine vorherige klinische Beobachtung nicht erfolgt war. Es verbleiben neun Sektionen, deren Ergebnis im folgenden wiedergegeben ist.

I. Leiche des Russen Chw., gestorben 18. IV. 1915 (F 134 meines Protokolls).

Klinische Diagnose: „Zweifelhaft".

Pathologischer Befund: Ödeme der Haut. Ascites. Bronchopneumonie. Ecchymosen auf dem Epikard und der Darmserosa. Geringe Milzschwellung.

Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung:

1. Subkutanes Ödem. Mäßig zahlreiche Kolonien vom Typus F 1, welche zum Teil überwuchert sind von großen schleimigen Kolonien (Kapselbazillen).
2. Milz: Steril.
3. Niere: Wenige Kolonien vom Typ F 1, zum Teil verdeckt durch grobe Kokkenkolonien.
4. Perikardialflüssigkeit: Steril.
5. Ascitesflüssigkeit: Steril.
6. Bronchialschleim und
7. Lungengewebe: große schleimige Kolonien eines Kapselbacillus, der gramnegativ ist.[2] Keine Kolonien vom Typus F 1.

II. Leiche des Russen Ab., gestorben am 25. IV. 1915 (F 143).

Klinische Diagnose: Fleckfieber.

Pathologischer Befund: Magere Leiche, keine Ödeme, kein Ascites, im Herzbeutel etwa 70 ccm seröser Flüssigkeit. Ausgedehnte Pneumonie im

[1] Die bakteriologische Untersuchung dieser Fälle war vorgenommen worden und hatte bezüglich F 1 ein negatives Resultat gehabt. Sie können daher als „Kontrollfälle" betrachtet werden. Immerhin war es bemerkenswert, daß die für „Sekundärinfektionen" so empfänglichen Tuberkulösen die bei ihren Genossen vorhandenen F 1-Formen nicht aufgenommen hatten, obwohl sie im Gefangenenlager sowohl als im Lazarett anfänglich als „fleckfieberverdächtig" mit jenen zusammen gewesen waren.

[2] Ein genauerer Vergleich mit den bekannten Kapselbazillen, den Herr Reuter in seiner Dissertation gibt, reiht diese Bazillen dem Typus der Rhinosklerombazillen an.



Unterlappen der linken Lunge. Stauungsnieren, Stauungsleber. Kleine Milzinfarkte, kein Milztumor. Die mittleren und feineren Bronchien gefüllt mit einem zähen, klaren Schleim ohne eitrige Bestandteile.

Bakteriologischer Befund:

1. Blut: Negativ.
2. Perikardialflüssigkeit: Eine Gruppe kleinster Kolonien, welche den Bacillus F 1 enthalten.
3. Unterhautgewebe: Negativ.
4. Bronchialschleim: Mikroskopisch und kulturell massenhaft kleine Stäbchen vom Typus F 1.
5. Lunge:
   a) Pneumonisches Infiltrat und
   b) Rand des Infiltrats: Mikroskopisch und kulturell Stäbchen vom Typ F 1, im Zentrum des pneumonischen Infiltrats morphologisch verändert und langsam wachsend, am Rand typisch und rascher wachsend, keine einzige Kolonie von Pneumokokken oder Streptokokken; vereinzelte große Kolonien gramnegativer großer Kokken (Verunreinigung).
6. Bronchialdrüse: Kolonien vom Typ F 1.
7. Milz: 4 Kolonien F 1 neben gelben Kolonien.
8. Leber: 12 Kolonien F 1 neben wenigen großen Kolonien.
9. Niere: 20 Kolonien F 1, fast rein.
10. Unterhautgewebe: Negativ.

III. Leiche des Russen K., gestorben am 2. V., seziert 3. V. 1915 (F 165).

Klinische Diagnose: „Zweifelhaft“, keine frische Erkrankung mehr.

Pathologischer Befund: Hautödem, Ascites, Pleuritis exsudativa mit großem serösen Erguß beiderseits. Vollständige Atelektase und Ödem der rechten Lunge. Ausgedehnte Pneumonie mit grauer Hepatisation in beiden Lappen der linken Lunge. Nephritis hämorrhagica. Stauungsleber, Milztumor.

Bakteriologischer Befund:

1. Blut: Negativ.
2. Perikardialflüssigkeit: Negativ.
3. Ascites: Negativ.
4. Pleuraexsudat: Negativ.
5. Bronchialschleim (glasig, zähe): Mikroskopisch und kulturell sehr zahlreiche Stäbchen vom Typ F 1. Aus einer Öse Schleim etwa 200 bis 300 Kolonien.
6. Lunge:
   a) Hepatisation: Negativ.
   b) Randpartie: Kolonien von F 1 mäßig zahlreich.
7. Niere: F 1 und Pyocyaneus.
8. Milz: Vereinzelte kleine Kolonien vom Typ F 10.
9. Leber: Vereinzelte kleine Kolonien vom Typ F 10 (Traubenkokken, in kleinen Kolonien wachsend).
10. Unterhautgewebe: Vereinzelte Kolonien vom Typ F 10.



IV. Leiche des Russen B., gestorben 6. V. 1915, seziert 10. V. 1915 (F 175).

Klinische Diagnose: Wahrscheinlich Fleckfieber (Exanthem nicht zu bemerken gewesen).

Pathologischer Befund: Allgemeines Hautödem, Ascites, Pleuraexsudate, Nephritis parenchymatosa. Stauungsleber.

Bakteriologischer Befund:

1. Unterhautgewebe:
2. Blut:
3. Ascitesflüssigkeit:
4. Niere:

} Überwuchert von beweglichen Bazillen (Fäulnis).

5. Milz: Spärliche, mittelgroße Kolonien. Nichts Charakteristisches.
6. Lunge: Vorwiegend sehr kleine Kolonien, enthaltend sehr kleine Bazillen vom Typ F 24 (Typus minor). Daneben vereinzelte Kolonien vom Typ F 1 (Typus major).

V. Leiche des Russen Chr., gestorben 23. V. 1915, seziert 24. V. 1915 (F 188).

Klinische Diagnose: Fleckfieber.

Pathologischer Befund: Anämie der Schleimhäute, Ödem der Bauchdecken. Hydroperikard. Pleuraexsudate. Ecchymosen auf Perikard und Pleura, Darmserosa. Kompressionsatelaktase der Lungen. Stauungslungen. Lungenödem. Diffuse Bronchitis. Ascites. Stauungsleber.

Bakteriologischer Befund:

1. Perikardialflüssigkeit: Aus einer Öse 12 Kolonien des Typ F 1.
2. Blut: 3 Kolonien F 1, 5 Kolonien Staphylococcus albus.
3. Milz: 15 Kolonien F 1 aus einer Öse, rein.
4. Leber und
5. Niere: Nur Staphylococcus albus.
6. Unterhautgewebe: Kleine Kolonien, überwuchert von Staphylokokken.
7. Pleuraexsudat: Kleine Kolonien vom Typ F 1, daneben Staphylokokken.
8. Lungengewebe: F 1 und Staphylococcus albus.

VI. Leiche des Russen G., gestorben 21. V. 1915, seziert 23. V. 1915 (F 189).

Klinische Diagnose: „Zweifelhaft"; Fleckfieber nicht beobachtet.

Pathologischer Befund: Starke Hautödeme, Hydroperikard, Hydrothorax, Anämie und Myodegeneratio cordis. Ecchymosen auf dem Perikard. Atelektase des Unterlappens beider Lungen. Diffuse Bronchitis. Ascites. Milztumor. Nephritis.

Bakteriologischer Befund:

1. Lungengewebe und
2. Milz: Wenige Kolonien verschiedener Arten (Verunreinigung).
3. Haut,
4. Leber und
5. Niere: Kein Bakterienwachstum.

VII. Leiche des Russen Tsch., gestorben 1. VI. 1915 (F 202).

Klinische Diagnose: Fleckfieber.

Pathologischer Befund: Ecchymosen auf dem Epikard. Alte Endokarditis. Hypostatische Pneumonie. Bronchitis. Lungenödem. Hochgradige Laryngitis und Tracheitis. Milztumor.



Bakteriologischer Befund:

1. Blut: Neben groben Verunreinigungen (Fäulnis) eine Gruppe kleiner Kolonien vom Typus F 1.
2. Perikardialflüssigkeit: F 1, spärliche Kolonien.
3. Kehlkopfschleimhaut: Vorwiegend große, auf Drigalskiagar säurebildende Kolonien, daneben vereinzelte kleine Kolonien vom Typus F 1.
4. Trachealschleim: F 1 neben groben Verunreinigungen (Fäulnis).
5. Lungengewebe: F 1 und grobe Kolonien.
6. Milz: F 1 relativ zahlreich, neben groben Kolonien (Fäulnis).
7. Leber und
8. Niere: Große und kleine Kolonien (Fäulnis), F 1 nicht nachweisbar.

VIII. Leiche des Russen Ag., gestorben 8. VI., seziert 10. VI. 1915 (F 217).

Klinische Diagnose: „Zweifelhaft".

Pathologischer Befund: Hydroperikard. Myodegeneratio cordis. Bronchopneumonie. Ausgedehnte Lungengangrän. Laryngitis. Tracheitis. Bronchitis. Hautödem. Arteriosklerose.

Bakteriologischer Befund:

1. Perikardialflüssigkeit mit Herzblut vermischt: Etwa 40 bis 50 kleine Kolonien vom Typus F 24.
2. Lunge I (Gangrän): Fäulnisgemisch.
3. Lunge II: Kleine Kolonien sehr zahlreich („Sternhimmel") Typus F 1, daneben Staphylococcus albus.
4. Milz: 12 Kolonien F 1, daneben Staphylococcus albus.
5. Pleuraflüssigkeit, abgekapseltes Exsudat: Nur Staphylococcus albus.
6. Leber: Platte überwuchert von beweglichen Bazillen.
7. Niere: Platte überwuchert von Staph. albus.
8. Ascitesflüssigkeit: Platte überwuchert von Bakt. coli.

IX. Leiche des Russen In., gestorben 19. VI. 1915 (F 222).

Pathologischer Befund: Pleuritis haemorrhagica et exsudativa. Ausgedehnte Pneumonie beider Lungen. Zahlreiche Ecchymosen auf dem Epikard. Ecchymosen auf der Schleimhaut des Kehlkopfs, auf der Milzkapsel, in der Schleimhaut des Magens, auf der Darmserosa. Milztumor. Geringes Hautödem.

Bakteriologischer Befund:

1. Perikardialflüssigkeit: Zahlreiche kleine Kolonien vom Typus F 24, daneben größere, flache Kolonien eines schlanken, unbeweglichen Bacillus (Verunreinigung).
2. Blut: Kleine Kolonien vom Typ F 24, anscheinend rein (Typus minor).
3. Infiltrat der Lunge: Kleine Kolonien vom Typus F 24 sehr reichlich, anscheinend rein (mikroskopisch vorwiegend Typus minor, daneben aber einige Gruppen des Typus major = F 1). Bei weiterer Züchtung gewinnt F 1 in der Mischkultur die Oberhand. (Vgl. später die Besprechung der Variationsfrage.)
4. Bronchialsekret: Kleine Kolonien vom Typus F 1 und 24 gemischt.

5 bis 7. Milz, Leber, Niere: Von Verunreinigungen überwuchert.



III. Komplementbindungsversuche.

Da Agglutinationsversuche wegen des krümeligen Wachstums des Bacillus F 1 auf allen flüssigen Nährböden und der Unmöglichkeit, von festen Nährböden homogene Aufschwemmungen zu bekommen, keine überzeugenden Ergebnisse versprechen konnten, so versuchte ich wenigstens, ob auf dem Wege der Komplementbindungsversuche serologische Beziehungen zwischen dem Blute von Fleckfieberrekonvaleszenten und dem Bacillus F 1 festzustellen seien. Die Versuche stießen auf nicht geringe Schwierigkeiten. Da die Rekonvaleszenten meist stark anämisch waren, scheuten sich die behandelnden Kollegen, ihnen noch Blut zu entnehmen. Von den eingesandten Blutproben, die ich in der Mehrzahl dem Gefangenenlazarett Bütow verdanke, waren einige stark spontan hämolysiert, die gewonnenen Serumproben daher von vornherein dunkel gerötet. Andere Serumproben enthielten lipoide Schwimmstoffe, die sich an der Oberfläche ansammelten. Diese Proben wirkten ohne jeden Zusatz komplementbindend. Es blieben daher nach Ausschaltung dieser nur wenige Serumproben übrig, mit denen einwandfreie Versuche angestellt werden konnten.

Ähnliche Schwierigkeiten boten die Kulturen. Die frisch gewonnenen Bouillonkulturen von F 1 ließen keine deutliche Komplementbindung erkennen. Ich hatte daher diese ganzen Versuche bereits aufgegeben und nahm sie erst später mit älteren Bouillonkulturen wieder auf, nachdem eine Mischung von drei Kulturen, die ich zum Zwecke perkutaner Immunisierungsversuche bereitet hatte[1], eine ausgesprochene Komplementbindung gezeigt hatte. Natürlich wurden die erforderlichen Kontrollen in ausgiebiger Weise angestellt, auch Komplementbindungsversuche mit serösen Flüssigkeiten und Organextrakten von Leichenteilen, die von den Obduktionen gewonnen waren, wurden vorgenommen, wobei sich zeigte, daß ein und dasselbe Serum gegenüber den Flüssigkeiten verschiedener Leichen sich verschieden verhielt. Wollte man diese Versuche als allein ausschlaggebend ansehen, so müßte man zu der Ansicht Naunyns gelangen, daß das Fleckfieber nicht eine einheitliche Krankheit ist, sondern daß es „verschiedene Fleckfieber" gibt.

Versuche mit Serum Nr. 239 (aus Bütow).

a) Kontrollversuche mit dem hämolytischen System.

1. Hammelblutkörper allein = klar, Bodensatz.
2. Hammelblutkörper + Komplement = klar, Bodensatz.
3. Sensibil. Hammelblutkörper allein = klar, Bodensatz.

[1] Vgl. später S. 451.



4. Sensibil. Hammelblutkörper + Komplement (2 Proben) = komplette Hämolyse.

b) Kontrollversuche mit Serum 239.

1. Serum 239 + gewaschene Hammelblutkörper (ohne Komplement) = partielle Hämolyse (Kuppe).
2. Serum 239 + System = komplette Hämolyse.

Es handelte sich also um ein an sich schon etwas hämolysierendes Serum. Um so interessanter waren die folgenden Ergebnisse:

c) Versuche mit Leichenstoffen + Serum 239
(alle Proben enthalten das hämolytische System + Serum 239).

1. + Perikardialserum Leiche 217 = klar, Bodensatz, leichte rote Kuppe = Hemmung.
2. + Organextrakt Leiche 217 = klar, Bodensatz, leichte Kuppe = Hemmung.
3. + Perikardialserum Leiche 165 = komplette Hämolyse = negativ.
4. + Perikardialserum Leiche 237 = komplette Hämolyse = negativ.

d) Versuche mit dem Kulturgemisch F 1 + F 10 + F 22 + Serum 239.

1. + Klare Flüssigkeit = klar, Bodensatz, keine Kuppe.
2. + Flüssigkeit mit Bodensatz (mäßig trübe) = klar, Bodensatz, keine Kuppe.
3. + Flüssigkeit mit Bodensatz (sehr stark getrübt) = klar, Bodensatz, keine Kuppe.

Also bei allen drei Proben starke Komplementbindung; die spontan etwas hämolysierende Wirkung des Serums war vollkommen aufgehoben.

Der Versuch zeigt das verschiedene Verhalten des Serums 239 gegenüber den Leichen 217, 165 und 237. Während die von 217 gewonnenen Stoffe mit dem Serum deutliche, wenn auch nicht vollkommene Komplementbindung gaben, war dies mit den Stoffen von 165 und 237 nicht der Fall. Ferner zeigt der Versuch eine vollkommene Komplementbindung mit dem Kulturgemisch F 1 und F 10 + F 24, sowohl mit der klaren Flüssigkeit, wie mit dem bakteriellen Bodensatz, wie mit Mischung von beiden. Es ist dabei auffällig, daß hierbei auch die spontan hämolysierende Eigenschaft des Serums 239 nicht mehr zum Ausdruck gelangt, sondern vollkommen gehemmt erscheint. Ich habe den Versuch deshalb noch einmal wiederholt und das gleiche Ergebnis erhalten; genau ebenso mit Serum 240.

Im folgenden lasse ich die jedesmal vorgenommenen Kontrollversuche mit dem hämolytischen System in der Darstellung der Ergebnisse fort.



Versuche mit Serum 240 (leicht gerötet).

1. + gewaschene Hammelblutkörper = partielle Hämolyse.
2. Hämolytisches System = komplette Hämolyse.
3. + Kulturgemisch I + hämolytisches System = klar, farblos, Bodensatz (Komplementbindung).
4. + Kulturgemisch II = klar, farblos, Bodensatz (Komplementbindung).
5. + Kultur F 1 (60 Tage alt) = klar, Bodensatz, leichte rote Kuppe (part. Bindung).

Auch hier war die volle Hemmung der hämolysierenden Eigenschaft des Serums durch das Kulturgemisch sehr deutlich, durch die alte Kultur F 1 nicht gut; eine Komplementablenkung war immerhin auch hier zu bemerken.

Versuche mit Serum 214.

1. + Perikardialserum Leiche 237 = negativ (komplette Hämolyse).
2. + alte Kultur F 134 = teilweise Ablenkung (Kuppe).
3. + alte Kultur F 105 = teilweise Ablenkung (Kuppe).
4. + alte Kultur F 10 = vollständige Bindung (klar, Bodensatz).
5. + Kulturgemisch I = teilweise Ablenkung (Kuppe).

Das Serum 214 (ein unter Phenolzusatz aufbewahrtes, etwas älteres Serum) zeigt also ein wesentlich abweichendes Verhalten. Auf Leiche 237 reagiert es ebenfalls negativ, auf die alten Kulturen 134 und 105, welche dem Typ F 1 entsprechen, schwach positiv, auf F 10, den kleinen Coccus, welcher als Mischinfektion in verschiedenen Sputen, sowie in Leiche 165 gefunden worden war, stark positiv. Leider war die kleine Probe des Serums mit diesem Versuch und den Kontrollen vollständig verbraucht, so daß ein Bindungsversuch mit Leiche 165 nicht mehr vorgenommen werden konnte.

Versuche mit Serum 243.

a) Mit Leichenstoffen (mit Phenol konserviert).

1. + Leiche 143 Organextrakt in Phenol 0·5 Proz. = Hemmung positiv.
2. + Leiche 175 Pleuraexsudat = positiv.
3. + Leiche 188 Perikardialserum = positiv.
4. + Leiche 188 Hautödem = negativ (vollständig).
5. + Leiche 189 Perikardialserum = positiv.
6. + Leiche 153 Perikardialserum (TB-Leiche) = negativ.
7. + Leiche 222 Pleuraexsudat = positiv.
8. + Phenol 0·5 Proz. (Kontrolle) = negativ (rot).
9. + System (Kontrolle) = negativ (rot).

b) Mit alten Kulturen.

1. Kulturgemisch I = positiv (Bindung).
2. Kulturgemisch II = positiv.
3. Kultur F 1 = Hemmung (Kuppe).



4. Kultur F 134 (= F 1) positiv.
5. Kultur F 143 (= F 1) positiv.
6. Kultur F 188 (= F 1) positiv.
7. Kultur F 105 (= F 1) Hemmung (Kuppe).
8. Kultur F 10 (Coccus) Hemmung (Kuppe).

Serum 243 zeigte also eine deutlich verschiedene Bindung mit Stoffen von verschiedenen Leichen. Bemerkenswert ist das Fehlen jeder Bindung mit der Ödemflüssigkeit aus Haut 188, während mit der Perikardialflüssigkeit der gleichen Leiche, einer typischen F 1-Leiche, volle Bindung erfolgte. Das Hautödem scheint also eine Sache für sich zu sein, die mit der gesamten Säftemasse auch in dieser Hinsicht nichts zu tun hat. Gegenüber den alten Kulturen zeigte sich durchweg Bindung, die aber den einzelnen Kulturen gegenüber verschieden stark hervortrat. Die üppiger gewachsenen zeigten auch deutlichere Bindung, abgesehen von F 10, welche recht üppig wächst, aber mit diesem Serum nur mäßige Bindung zeigte, im Gegensatz zu der vollständigen Bindung mit Serum 214. Eine spontan hämolytische Wirkung auf gewaschene Hammelblutkörper zeigte Serum 243 nicht.

Versuche mit Serum 244.

a) Mit Leichenstoffen.

1. Leiche 188 = Hemmung (kleine Kuppe).
2. Leiche 222 = positiv (Bindung).
3. Leiche 237 = positiv.

b) Mit Kulturen.

1. Kulturgemisch I = positiv.
2. Kulturgemisch II = positiv.
3. Kultur F 1 = positiv.
4. Kultur F 105 (= F 1) = positiv.
5. Kultur F 10 (Kokken) = geringe Hemmung (große Kuppe).

Versuche mit Serum 245.

a) Mit Leichenstoffen.

1. Leiche 188 = mäßige Hemmung (Kuppe).
2. Leiche 222 = positiv.
3. Leiche 237 = positiv.
4. Leiche 105 = positiv.

b) Mit Kulturen.

1. Kultur F 1 = starke Hemmung (kleine Kuppe).
2. Kultur F 10 (Kokken) = geringe Hemmung (große Kuppe).
3. Kultur F 105 (= F 1) = starke Hemmung (kleine Kuppe).



Fassen wir diese Ergebnisse zusammen, so sehen wir eine Reihe sehr ausgesprochener Komplementbindungen der geprüften Sera sowohl mit verschiedenen von Fleckfieberleichen gewonnenen Stoffen (Seren und Extrakten) als auch ausgesprochene Bindung mit alten Kulturen aus Sputen und aus Leichen, namentlich mit den beiden aus verschiedenen Kulturen der gleichen Arten (F 1, F 10, F 24) hergestellten Kulturgemischen I und II. Diese Kulturgemische zeigten mit sämtlichen Serumproben, mit denen sie geprüft wurden, starke Bindung. Für sich allein zeigten diese Kulturgemische schon eine leichte Hemmung der Hämolyse; eine Hämolyse gewaschener Hammelblutkörper brachten sie für sich allein nicht zustande (diese Kontrollen sind in den Tabellen nicht enthalten).

Sehr eigenartig sind die Verschiedenheiten in dem Verhalten der Sera gegenüber den Leichenstoffen. Leiche 237 ergab nur mit den Sera 244 und 245 deutliche Bindung, mit den übrigen nicht. Es war eine Leiche, in welcher F 1 nirgends gefunden wurde. Und doch ergaben die gleichen Sera 244 und 245 auch stark positive Bindungen mit Kultur F 1 und Kulturen gleicher Art. Man sollte daraus die Vermutung entnehmen, daß der Körper F 237 doch auch mit einer F 1-Infektion zu tun gehabt hatte, die aber bei der Sektion nicht mehr nachweisbar war. Auf die bemerkenswerte Bindung mehrerer Sera mit Kultur F 10, dem in feinen Kolonien wachsenden „Micrococcus staphyloides", der in einer Anzahl Sputa und in einigen Leichen neben F 1 gefunden wurde, habe ich bereits hingewiesen. Diese Beobachtung scheint die Auffassung zu stützen, daß beim Fleckfieber auch die selteneren Mischinfektionen nicht ohne Bedeutung sind und daher auch in einer Beeinflussung des Serums ihren Ausdruck finden.

IV. Immunisierungsversuche.

Von allergrößter Wichtigkeit wären mir natürlich Infektions- und Immunisierungsversuche an Affen gewesen, es waren solche jedoch in keiner Weise zu erlangen. Versuche mit Kaninchen und Meerschweinchen mußten wertlos erscheinen, da ein auch nur annäherndes Analogon des menschlichen Fleckfiebers bei jenen nicht zu erzielen war.

Es war daher mein Bestreben, einen ungefährlichen Immunisierungsversuch auf dem Wege der perkutanen Einreibung bei solchen Menschen anzustellen, welche der natürlichen Infektion ausgesetzt waren. Hierzu bot sich Gelegenheit in dem Russenlager Troyl, in welchem vom April 1915 ab das Fleckfieber ziemlich ausgebreitet war. Nach Vereinbarung mit dem Lagerarzt Herrn Stabsarzt Medizinalrat Dr. Birnbacher und einem russischen Militärarzt wurde von den drei (untereinander getrennten)



Lagergruppen diejenige ausgesucht, in welcher relativ am meisten Fleckfieberfälle vorkamen; die Gruppe bestand aus etwa 10 Schiffen, von denen jedes annähernd 300 kriegsgefangene Russen beherbergte. Von diesen Schiffen wurde Nr. 13 ausgewählt, auf welchem bereits Fleckfieberfälle mit Todesfällen vorgekommen waren. Der russische Arzt erhielt das Kulturgemisch I, welches aus Kulturen von F 1, F 10 und F 24 Typus Ia hergestellt war. Von der Kulturflüssigkeit gut gewachsener Kulturen in Bouillon mit je 1 Proz. Glyzerin und Traubenzucker waren $^9/_{10}$ abgegossen worden, so daß die Kulturmasse mit $^1/_{10}$ der Flüssigkeit übrig blieb. Dieses Zehntel wurde dann mit dem gleichen Volumen Glyzerin gemischt und schließlich die drei Kulturen zusammengegossen.

Diese Mischung habe ich mir zunächst selbst, um ihre Unschädlichkeit festzustellen, tropfenweise in die Haut eingerieben. Fieber trat nicht auf, auch die Haut zeigte keine Besonderheiten. Es wurde darauf dem russischen Arzte eine Menge zur Verfügung gestellt, welche genügte, um den 286 Insassen des Schiffes Nr. 13 je 2—4—6 Tropfen mit 1 bis 2 Tagen Zwischenraum in die gesäuberte Haut der Arme einzureiben. Im Laufe der folgenden Wochen kamen auf diesem Schiffe noch drei Erkrankungen an klinisch typischem Fleckfieber vor. Ich habe die Kranken im Seuchenlazarett Hochstrieß gesehen und ausfragen lassen. Zwei derselben hatten nach ihrer Angabe die Einreibungen richtig erhalten, der dritte war nicht eingerieben worden, da er in der Zeit des Versuchs in der Küche beschäftigt worden war. Dieser Fall mußte also als „Kontrollfall" gelten. Er war der einzige nicht eingeriebene und hatte Fleckfieber bekommen. Er bewies also schlagend das Vorhandensein der Infektionsgelegenheit auf dem Schiffe, auf dem er nur geschlafen hatte. Bei den beiden anderen hatte die Einreibung offenbar nicht einen hinreichenden Schutz verliehen. Außerdem wurde mir gesagt, daß auf dem Schiff noch fünf weitere Erkrankungen mit Fieber vorgekommen seien, die aber keinen Ausschlag gezeigt und relativ rasch in Besserung übergegangen waren. Nimmt man an, daß es sich um abortive Formen von Fleckfieber gehandelt hat, so ist die Erkrankungsziffer auf sieben Fälle bei den Eingeriebenen zu bemessen, von denen fünf als günstig beeinflußt gelten konnten. Auf die Gesamtzahl der Insassen (286) berechnet, machen die zwei typischen Fälle, die übrigens beide in Heilung ausgingen, etwa 0·7 Proz. Erkrankungsziffer aus; bis zum Abschluß der Epidemie kamen auf dem betreffenden Schiff keine weiteren Fleckfieberfälle vor, während sich für die betreffende Lagergruppe nach Abschluß der Epidemie eine prozentuale Erkrankungsziffer von 5 Proz. der Insassen ergab, also etwa die siebenfache Zahl von Erkrankungen bei den nicht Eingeriebenen gegenüber den Ein-



geriebenen. Da der Versuch an einer immerhin nicht ganz kleinen Gruppe vorgenommen ist, so kann man wohl von einem zu weiteren Versuchen ermunternden Ausfall sprechen.

Soviel ich bis jetzt erfahren konnte, ist auch die Erkrankungsziffer der gegen Typhus nach der Subkutanmethode Geimpften nicht geringer als 0·7 Proz.

Nun handelt es sich hier zunächst um einen ersten Griff in ein unbekanntes, bisher ganz neues Problem; es ist nicht unwahrscheinlich, daß weitere Erfahrungen zu einer noch besseren Dosierung, vielleicht auch zur Hineinziehung weiterer Erreger von Mischinfektionen, kurz zu weiteren Verbesserungen führen werden, welche eine Ausarbeitung des Verfahrens zu einem für unsere Ärzte und Pfleger in Fleckfieberlazaretten brauchbaren Schutzverfahren ermöglichen. Dann läßt sich vielleicht erhoffen, daß die bedauerlichen Opfer an Ärzten und Pflegern, wie sie durch die ersten großen Epidemien unter den Gefangenen leider bedingt worden sind, darunter Verluste von Männern wie Cornet, Prowazek, Jochmann, Roemer, später vielleicht vermieden werden können.

Erwähnen muß ich noch, daß auch ich mich in keiner anderen Weise geschützt habe, als durch die bei den Gefangenen verwendeten perkutanen Einreibungen, und vom Fleckfieber nicht ergriffen worden bin, obwohl ich mich viel in Fleckfieberlagern bewegt und viele Monate lang mit Kranken, Leichen, Blut und Auswurfstoffen von Fleckfieberkranken zu tun gehabt habe. Allerdings bin ich in der ersten Zeit nicht ganz krankheitsfrei geblieben, was nicht unerwähnt bleiben soll. Es handelte sich um eine heftige Pharyngo-Laryngo-Bronchitis mit mehrtägigem Fieber und einem Gefühl der Abgeschlagenheit, wie ich es kaum je empfunden habe. Mittels eines Handspiegels konnte ich am harten und weichen Gaumen sowie namentlich seitwärts an den Gaumensegeln deutlich kleine Hämorrhagien von etwa Hirsekorngröße sehen, aber ein Hautausschlag ist nicht zum Ausbruch gekommen. Der Auswurf war zäh und schleimig, mit kleinen Blutpünktchen vermischt. Die in meinem Laboratorium vorgenommene Untersuchung ergab außer Staphylococcus albus kleine Kolonien von Stäbchen, deren Präparate aufbewahrt wurden, während die Fortzüchtung der Kulturen leider nicht gelungen ist. Es hat sich daher nicht mit Sicherheit feststellen lassen, ob die Kolonien dem Typus F 1 entsprachen. Das mikroskopische Bild weicht kaum von dem der F 1-Stäbchen ab.

Von Krankheitserscheinungen war mir die Anämie und Kälte der Zehen und Finger nach Ablauf des Fiebers bemerkenswert. Ein Bewußtseinsverlust trat auch während der Fieberperiode nicht ein, so daß ich

die Behandlungsmaßnahmen, die im wesentlichen in starker Schweißerzeugung durch heiße Getränke und nicht ganz geringen Alkoholdosen bestanden, selbst leiten konnte. Das Wärmebedürfnis war ein ganz außerordentliches. Ich hatte das Gefühl, daß der günstige Verlauf von dieser intensiven Wärmezufuhr direkt abhängig war und ohne sie nicht hätte erzielt werden können. In der Rekonvaleszenz stellte sich dann fast täglich, später jeden zweiten Tag heftiges Nasenbluten ein, so daß ich mich entschließen mußte, Herrn Kollegen Behrendt um einen operativen Eingriff zu bitten. Er stellte Blutung eines kleinen arteriellen Gefäßes an der Nasenscheidewand rechts fest und beseitigte durch Kauterisation den Schaden.

Mit Blutproben von mir habe ich nach Ablauf der Erkrankung Komplementbindungsversuche angestellt. Es stellte sich heraus, daß das Serum schon für sich allein komplementbindend wirkte.

Das Suchen nach Läusen war vollständig ergebnislos gewesen.

V. Histologische Untersuchungen.

Was nun die histologische Untersuchung von Leichenorganen anlangt, so hat mir diese eine Enttäuschung bereitet. Wiewohl man bei der Gramfärbbarkeit der beiden F-Typen einen leichten Nachweis derselben im Gewebe hätte erwarten sollen, so war doch das Suchen in den weitaus meisten Organschnitten trotz tadelloser Gramfärbung vergeblich. Es fanden sich nur einzeln und in Gruppen liegende rundliche Degenerationsformen, aus denen der Zusammenhang dieser mit den frischen Formen der Reinkulturen keineswegs sehr plausibel erschien. Nur an einigen wenigen Stellen des peribronchialen Gewebes waren noch keilförmige Bazillen zu erkennen, deren Zusammenhang mit den Kulturformen des Typus F 1 gut erkennbar war. Bei dem Aufschneiden der kleineren arteriellen Gefäße von Organstücken, namentlich Lungenstücken, fanden sich verschiedentlich runde, etwa 1 bis 2 mm im Durchmesser große Schüppchen auf der Intima, welche bei den in Alkohol oder Formaldehydlösung konservierten Organen durch Abkratzen entfernt werden konnten. Die mikroskopische Untersuchung ergab teils deutliche kleine Bazillen, teils gramfärbbare Körper, die als Degenerationsformen bakterieller Gebilde gelten konnten. Da ich diese Beobachtung erst am konservierten Material machte, sind Züchtungen nicht vorgenommen worden. Ich möchte aber künftige Beobachter auf diese Befunde aufmerksam machen. Sie scheinen mit den bereits von E. Fränkel und nach ihm verschiedentlich von anderen Beobachtern beschriebenen Erkrankungen der kleinen Kapillarschlingen in das gleiche Gebiet pathologischer Veränderungen (Endarteritis) zu gehören.



VI. Vergleichung der eigenen Befunde.

Wenn ich nun meine Befunde bei den Untersuchungen von Auswurf und Leichenmaterial Fleckfieberkranker und -verdächtiger aus vier verschiedenen Gefangenenlagern vergleiche, so konstatiere ich zunächst das relativ seltene Vorkommen der gewöhnlichen Mischinfektionen der Atmungswege mit Streptokokken und Pneumokokken. Staphylococcus albus, der an der Grenze zwischen Krankheitserregern und Saprophyten steht, wurde mehrfach gefunden. Von Vertretern bekannter pathogener Bakterienarten seien folgende, mehrfach beobachtete genannt:

1. Kapselbazillen, gramnegativ, welche auf festen Nährböden große schleimige Kolonien bilden und Traubenzucker unter Gasbildung zersetzen, wurden mehrfach in einer Anzahl gefunden, welche ihre Beteiligung an den vorliegenden Krankheitsprozessen wahrscheinlich erscheinen läßt. Das Prototyp derselben ist der in der ersten Ära der Bakteriologie von Kreibohm unter Flügge gefundene und in den ersten Auflagen von Flügges „Mikroorganismen“ beschriebene „Bacillus crassus sputigenus“, dessen Originalkultur ich noch unter Wolffhügel in der Bakteriensammlung des Göttinger Hygiene-Instituts fortpflanzte. Es handelt sich um eine Gruppe ziemlich stark tierpathogener Bakterienstämme, welche in Kolle-Wassermanns Handbuch unter dem Namen der „Kapselbazillen“ zusammengefaßt sind. Bakterien dieser Gruppe haben anscheinend bei den verschiedensten Krankheitszuständen während dieses Krieges eine Rolle gespielt. Denn ich fand sie schon im Sommer und Herbst 1914 relativ häufig in den Stuhlgängen Ruhrkranker und Ruhrverdächtiger als Begleiter der Ruhrbazillen und auch ohne diese. Das sonst im Darm vorherrschende Bact. coli war dabei in den Hintergrund gedrängt. Alsdann waren die Sputa Fleckfieberkranker mehrfach der Fundort von Bazillen dieser Gruppe, und schließlich fand ich Glieder dieser Gruppe mehrfach im Urin von Kriegsnephritikern, allerdings nicht häufig, zuletzt auch noch in der entzündeten Niere eines unter Fleckfieberverdacht Verstorbenen, dessen Organe zur Untersuchung eingesandt worden waren.

Von den oben beschriebenen neun Leichen, deren Sektion ich persönlich mitgemacht und deren bakteriologische Verarbeitung ich selbst durchgeführt habe, enthielt nur Nr. 1 einen Kapselbacillus, und zwar im Bronchialschleim sowohl wie im ödematösen Unterhautgewebe.

Es kann wohl außer Frage stehen, daß die Bazillen dieser Gruppe nur als sekundäre Begleiter der eigentlichen Fleckfieberinfektion anzusehen sind, aber vielleicht zur Verschlimmerung der Erkrankung nicht unwesentlich beitragen.



2. Streptotricheen sind im Auswurfe der Fleckfieberkranken zweimal nachweisbar gewesen, aber auch in Auswurfproben anderer Herkunft mehrmals beobachtet worden.

Herr H. Reuter hat in seiner Dissertation die Eigenschaften der Kulturen genauer beschrieben, so daß ich mich hier mit diesem Hinweis begnügen kann.

Etwas eingehender muß ich nun aber diejenigen neuen Bakterienstämme besprechen, welche sowohl im Auswurf der Fleckfieberkranken, als in den untersuchten Blutproben und namentlich auch in Sekreten und Organen der untersuchten Leichen, zum Teil in sehr reichlicher Menge sich fanden. Hier konnte ich mich von vornherein dem Eindruck nicht entziehen, in dem als F 1 bezeichneten Typus etwas Neues, für Fleckfieber besonders Charakteristisches gefunden zu haben, das mir bei anderen Auswurf- und Leichenuntersuchungen bisher nicht begegnet war. Ich fühlte mich daher verpflichtet, diesen Beobachtungen größere Aufmerksamkeit zu schenken und sie in dem mir zur Verfügung stehenden Material so weit als möglich zu verfolgen. Außerdem sind die Kokkentypen $F\,10^{a}$ und $F\,10^{b}$ zu erwähnen, welche ich kurz vorweg nehmen möchte. Diese habe ich bei den seit 1915 in großer Zahl vorgenommenen Kontrolluntersuchungen von Auswurfproben anderer Art (katarrhalische und tuberkuloseverdächtige Affektionen der Atmungswege) zuweilen auch wiedergefunden, wenn auch nicht sehr häufig. Auch bei den Auswurfproben Fleckfieberverdächtiger waren sie kein besonders häufiger, kein besonders charakteristischer Befund. Bemerkenswert ist nur noch, daß eines der im Komplementbindungsversuch untersuchten Sera, Nr. 214, Bindungen mit Kulturen des Coccus F 10a sehr deutlich ergab. Da es sich um das eingesandte Serum eines Rekonvaleszenten in Bütow handelte, der keinen Auswurf mehr hatte, so vermochte ich nicht festzustellen, ob während der Erkrankung eine Mischinfektion mit Coccus F 10a vorgelegen hatte, glaube es aber annehmen zu müssen.

Sehr viel häufiger als diese Kokkenbefunde waren die Bazillenbefunde F 1 und F 24 mit ihren charakteristischen Kolonienformen. Sie sind bisher nur bei Untersuchungsmaterial von fleckfieberkranken oder fleckfieberverdächtigen Personen gefunden worden[1], und zwar bisher F 1 (Typus major):

in 54 Auswurfproben (zum Teil in Mischung mit F 24),
in 6 eingesandten Blutproben,

[1] Bei einem der Fälle, der zu einer Gruppe nach Hammerstein eingelieferter Fleckfieberfälle gehörte, wurde von Baerthlein außerdem eine Infektion mit Typhus festgestellt.



in 1 Harnprobe,

in 8 von 9 genauer untersuchten Leichen,

und zwar

7mal im infiltrierten, teilweise auch hepatisierten Lungengewebe,

3mal im Bronchialschleim, davon 2mal massenhaft und fast rein,

3mal in Blut und Perikardialserum (Transsudat),

1mal im Perikardialserum, nicht im Blut (Nr. 2),

3mal in der Niere, davon 1mal reichlich, fast in Reinkultur,

4mal in der Milz, davon 1mal in Reinkultur (15 Kolonien aus einer Öse Gewebssaft),

1mal in der Leber, fast rein (12 Kolonien aus einer Öse Gewebssaft),

1mal im Unterhautgewebe einer Leiche (Nr. 1), welche ihn in der Lunge nicht enthielt, wohl aber in der Niere. Hier ist wohl ein rein kutaner Infektionsweg in die Blutbahn anzunehmen.

Von den ersten 17 eingesandten Auswurfproben Fleckfieberkranker, welche ich aus Tuchel zur Untersuchung erhielt, enthielten Nr. 1 und Nr. 17 den Typus F 1 fast in Reinkultur und sehr reichlich. Der Typus F 24 war neben F 1 häufig vorhanden. Das Sputum F 24 enthielt ihn sehr reichlich und nahezu in Reinkultur.

Von den Leichen enthielten ihn namentlich Nr. 4 und Nr. 9 sehr reichlich im Lungengewebe, Nr. 9 auch im Blut und in der Perikardialflüssigkeit.

Ein eingehendes Studium wurde dem Vergleich der beiden Typen F 1 und F 24 gewidmet, wovon bereits auf S. 440 die Rede ist. Nachdem ich lange Zeit hindurch diese beiden Typen für selbständige Bakterienarten gehalten hatte, die ich auf jede Weise zu trennen und rein zu kultivieren versuchte, mußte ich mich schließlich doch überzeugen, daß eine Variation von Typ 24 nach Typus 1 hin in künstlichen Kulturen stets auftritt, auch dann, wenn immer von neuem durch Weiterimpfung einzelner Kolonien eine Reinkultur versucht wird. Schon die Aussaat einer einzelnen Kolonie des Typ 24 ergab zuweilen deutliche Mischungen beider Kolonientypen, von denen die eine sogleich Hütchenbildungen, die andere zunächst stark glänzende, halbkugelförmige, kleinste Kolonien lieferte. In den älteren Hütchenkolonien sind dann zuweilen die Keime der Halbkugeln als Anlage wieder sichtbar. Ich habe diese Vorgänge in den Figg. 7 bis 9, Taf. X festzuhalten versucht. Besonders bemerkenswert war es mir, daß bei Leiche Nr. 8 die Kultur der mit Blut vermischten Perikardialflüssigkeit den Typ 24 in reichlicher Menge ergab, während aus linker Lunge und Milz Typus 1 wuchs.



Wenn ich nun meine Befunde, namentlich die am häufigsten erhobenen Bazillenbefunde, mit denen anderer Beobachter vergleiche, so fällt es zunächst auf, daß eine große Anzahl früherer Untersucher ebenfalls über Befunde kleiner Bazillen bei kulturellen Blutuntersuchungen Fleckfieberkranker berichtet. Studiert man die Angaben aber genauer, wie dies Herr Reuter auf meine Veranlassung in seiner Dissertation getan hat, so ergeben sich doch so wesentliche Unterschiede, daß man von „übereinstimmenden" Bazillenbefunden nicht sprechen kann. Das rührt vielleicht daher, daß ein wesentlicher methodischer Unterschied die früheren Untersuchungen von den meinigen trennt. Jene waren durchweg auf das Blut als Sitz des Infektionserregers gerichtet. Da nun das Blut — wie auch bei meinen Untersuchungen — nur selten eine direkte kulturelle Ausbeute hergab, so wurden fast durchweg von den früheren Autoren „Anreicherungsversuche" — zum Teil sehr komplizierter und schwer kontrollierbarer Art — angestellt, durch welche Verunreinigungen Tor und Tür geöffnet wurde. Besonders typisch für solches Vorgehen und die sich daraus ergebenden Folgen scheinen mir die von Predtjetschenski[1] berichteten Untersuchungen zu sein.

Demgegenüber hielt ich mich an das Ausgangsmaterial, in welchem, wenigstens in einem Teil der Fälle, Mikroorganismen reichlich und annähernd in Reinkultur gefunden wurden, welche durch ihren Charakter, ihr ausschließliches Wachstum bei Bruttemperatur — am ehesten als Krankheitserreger angesprochen werden konnten. Nun mag es sein, daß die von mir gefundenen Parasiten, die von den Atmungswegen aus bis ins Blut und die Organe der Leichen verfolgt werden konnten, nur Begleiter der eigentlichen Fleckfiebererkrankung, also Erreger von Sekundärinfektionen waren, die nicht bei jeder Fleckfieberepidemie die gleichen zu sein brauchen. Auffällig ist es allerdings, daß nicht nur in Westpreußen, sondern auch bei Cornet, der sich in Brandenburg infizierte, sowie bei den von Arnheim[2] in Stade beobachteten Fällen die gleichen Bazillen gefunden wurden, nachdem die Aufmerksamkeit einmal auf sie gerichtet worden war. Die Erkrankungen der Atmungswege bei Fleckfieber sind aber in den früheren Untersuchungen niemals zum Gegenstand eingehender ätiologischer Untersuchungen gemacht worden. Nun mag es ja sein, daß die von früheren Autoren gefundenen Bakterien zum Teil auch Erreger von Begleitinfektionen des Fleckfiebers waren, die aber mit den von mir gefundenen nicht übereinstimmen.

[1] Predtjetschenski, Zur Frage über den Flecktyphuserreger. *Zentralblatt f. Bakt.* I. Orig. 1910. Bd. LV. Heft 3.

[2] Arnheim, l. c. (*Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. Nr. 36).



Bei Fürth[1] findet sich in der Beschreibung seiner Stäbchen manches, was an meine Befunde erinnert. Namentlich die mehrfache Erwähnung „gebuckelter Kolonien" kann auf ähnliche Befunde hindeuten. Die von Fürth gegebene Abbildung der Kolonien zeigt aber keine gebuckelten, sondern flache Kolonien mit erhabenem Rande. Vom Berliner Institut Robert Koch wurde mir eine dort fortgepflanzte Kultur des Bacillus Fürth gütigst zur Verfügung gestellt. Es war eine Reinkultur eines sehr zarten Bacillus, der dünner und etwas länger war als mein F 1 und nur flache Kolonien mit erhabenem Rande lieferte. Aus den Beschreibungen, welche Fürth von seinen Beobachtungen gibt, muß ich es demnach für wahrscheinlich halten, daß er Kolonien mit zentralem Buckel, die meinem Bacillus F 1 entsprechen, mehrfach gesehen hat. Isoliert hat er aber leider nur einen anderen Bacillus, welcher deutlich davon abweicht und bei meinen Untersuchungen nicht vorgefunden wurde.

Mit dem von M. Rabinowitsch[2] als Fleckfiebererreger beschriebenen Bacillus ist mein Typus F 1 auch bestimmt nicht identisch. Der Bacillus Rabinowitsch wird als „plumpes Stäbchen" mit starker Pathogenität für die gewöhnlichen Versuchstiere geschildert. Dies trifft für meinen Typus F 1 nicht zu, welcher bei Meerschweinchen und Kaninchen keine merklichen Krankheitserscheinungen hervorruft.

Von denjenigen Autoren, welche nur auf Protozoen fahndeten und Kulturversuche gar nicht anstellten, gibt namentlich v. Prowazek[3] zwei Tafeln mit guten Abbildungen der von ihm gesehenen Gebilde. Wenn ich auf Taf. V die Figg. 1 bis 15 durchsehe, so glaube ich, in fast allen Gebilde bakterieller Art erkennen zu müssen, die mit dem Formenkreise meines Bacillus F 1 in Gestalt und Größe gut übereinstimmen, soweit sie in ihrer Form erhalten sind. Aber auch soweit das offenbar nicht der Fall ist, stimmt die Neigung zu kugeligen Degenerationsformen mit der gleichen Eigenschaft meines Typ F 1 überein.

---

[1] Fürth, Die Fleckfiebererkrankung im Frühjahr 1911 in Tsingtau. *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.* Bd. LXX. 1912. Neuere Untersuchungen über Fleckfieber. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene.* Bd. XVI. 1912.

[2] M. Rabinowitsch, Über die Fleckfieberepidemie in Kiew. *Zentralblatt f. Bakt.* I. Orig. 1902. Heft 2. Ferner: Zur Ätiologie des Fleckfiebers. *Arch. f. Hyg.* 1909. Ferner: Über den Flecktyphuserreger. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1914. Nr. 31. Bd. LXXI.

[3] v. Prowazek, Ätiologische Untersuchungen über den Flecktyphus in Serbien 1913 und Hamburg 1914. *Beiträge zur Klinik d. Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung.*



Schluß.

Ich verkenne nicht, daß meine Untersuchungen eine bestimmte Antwort auf die Frage nach dem Erreger des Fleckfiebers noch nicht geben können. Sie geben aber meines Erachtens einen nicht unwesentlichen Beitrag zur Lösung der speziellen Aufgabe: Erforschung der Erkrankungen der Atmungswege bei Fleckfieber. Vom praktischen Standpunkt erscheint es mir richtig, die gefundenen Mikroorganismen vorläufig als Erreger bronchopneumonischer Mischinfektionen bei Fleckfieber anzusehen, deren Bekämpfung zu den nicht außer acht zu lassenden Aufgaben der Fleckfieberprophylaxis gehört. Wo es gelingt, diese Mischinfektionen möglichst auszuschalten, scheint nach meinen Beobachtungen im Gefangenenlager Troyl ein milderer und weniger gefährlicher Verlauf des Fleckfiebers erreicht werden zu können. Man kann hoffen, auf diesem Wege wenigstens bei den Ärzten und dem berufsmäßigen Pflegepersonal die so bedauerlich häufigen Todesfälle an Fleckfieber einzuschränken.

Nachschrift.

Auf diejenigen Arbeiten, welche sich mit dem Aufsuchen von Fleckfieberprotozoen im Körper der Kleiderläuse beschäftigten[1], habe ich bisher nicht Bezug genommen, weil es sich um ein Arbeitsgebiet handelte, welches anscheinend mit meiner Spezialaufgabe keine Berührungspunkte aufwies. Das ändert sich mit der neuesten Mitteilung von W. Nöller[2], nach welcher das gesuchte Protozoon, welches bereits mit den Namen dreier Väter geschmückt ist, sich neuerdings als zu den Bakterien gehörig entpuppt hat. Nöller sagt im Eingang seiner Arbeit: „Die ätiologische Bedeutung der Rickettsia Prowazekii Rocha-Lima, die Verfasser — ebenso wie Sergent und seine Mitarbeiter — für Bakterien hält, ist wohl nicht mehr anzuzweifeln."

Die wichtige Frage „nach Nam' und Art" dieser „Bakterien" ist allerdings in ihrem zweiten Teile noch nicht gelöst, da eine Züchtung bisher nicht gelungen zu sein scheint. Nöller schreibt in seiner Anmerkung: „Das mit Gentianaviolett färbbare, nach Giemsa schwer darstellbare Mittelstück der Rickettsia veranlaßt mich, sie als polares Kurzstäbchen zu betrachten." Diese Beschreibung erinnert so lebhaft an das Aussehen meiner Typen F 1 und F 24, daß möglicherweise doch Beziehungen

[1] Literatur bei Nöller.

[2] Nöller, Beitrag zur Flecktyphusübertragung durch Läuse. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1916. Nr. 28.



zwischen diesen Mikroorganismen bestehen, die allerdings nicht eher geklärt werden dürften, ehe nicht Kulturen verglichen werden können. Soweit ich nach den in Warschau[1] gezeigten Lichtbildern nach Rocha-Limas Befunden urteilen kann, handelt es sich um kleine Kurzstäbchen, deren Gestalt denen der meinen sehr ähnlich ist, deren Größe aber noch geringer erscheint. Dies ist indessen kein ausschlaggebender Unterschied, da bekanntlich auch bei anderen Bakterien die Größenverhältnisse je nach Wirt oder Nährboden in erheblichen Grenzen schwanken können.

Die Mitteilungen Nöllers geben der lange gehegten Auffassung, daß der Erreger des Fleckfiebers kein Bacterium sein könne, einen berechtigten Stoß. Die Angaben Nicolles und seiner Mitarbeiter, welche lange Zeit als unverrückbar feststehend galten, scheinen einer vorurteilslosen Nachprüfung bedürftig.

Die Möglichkeit rückt damit näher, daß die von mir so regelmäßig in den Atmungswegen und in den inneren Organen Fleckfieberkranker gefundenen Bazillen doch die wirklichen Erreger des Fleckfiebers — mit oder ohne Exanthem — sein können, und daß die Rolle der Läuse im wesentlichen darin besteht, die Bazillen in ihrem Darmkanal zur Vermehrung zu bringen und durch ihre direkte Einimpfung in die Blutbahn (zugleich mit eigenen Absonderungen) eine besonders schwere Form der Infektion hervorzurufen. Die bekannten „klassischen Forderungen" R. Kochs an einen Infektionserreger erfüllt mein Bacillus bis auf den Tierversuch.

[1] Außerordentliche Tagung des Kongresses für innere Medizin. April 1916.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. VIII—X.)

Tafel VIII.

Fig. 1. Ausstrichpräparat einer typischen Auswurfprobe eines Fleckfieberkranken aus Tuchel. Fuchsinfärbung. Eine reichliche Menge gleichartiger Bazillen von der ungefähren Form und Größe des Influenzabacillus Pfeiffer. Der große Kern des Leukozyten zeigt Stellen hyaliner Degeneration. Vergrößerung 1 : 1000. Phot. Zettnow.

Fig. 2. Ausstrichpräparat einer Reinkultur vom F 1 auf Loefflerserum-Kondenswasser. Färbung nach Gram mit Karbolgentiana. Vergrößerung 1 : 1000. Phot. Zettnow.

Fig. 3. Reinkultur F 1 auf Agarplatte, ungefärbt. Kolonien mit zentralem Kegel und scharfem Rand. Vergrößerung 1 : 50. Phot. Zettnow.

Tafel IX.

Fig. 4. Originalplatte vom Sputum Cornet (Ascitesagar); ungefärbt. Kolonien mit zentralem Kegel und scharfem Rand sehr reichlich. Daneben Streptokokkenkolonien ohne Kegel und mit unscharfem Rand. Die kleinsten, ohne Vergrößerung nicht sichtbaren Kolonien gehören zum Typus F 1 (vgl. Fig. 3). Vergrößerung 1 : 50. Phot. Zettnow.

Fig. 5. Reinkultur F 1 auf Nutroseagar, ungefärbt. Vergrößerung 1 : 100. Phot. Zettnow.

Fig. 6. Reinkultur F 1 auf Nutroseagar. Klatschpräparat. Kräftige Gramfärbung. Vergrößerung 1 : 1000. Phot. Zettnow.[1]

[1] Vgl. S. 437 der Abhandlung.



Tafel X.

Fig. 7. Kolonien von F 24 (Typus minor), aus einer Kolonie hervorgegangen. Übergang zu Formen der Kolonien des F 1 (Typus major) mit zentralem Kegel (bei dieser Einstellung hell glänzend). Vergrößerung 1 : 50. Phot. Petruschky.

Fig. 8. Kolonienformen des Typus F 1 von verschiedener Größe und Kegelbildung, aus Reinkulturen von F 24 hervorgegangen. Vergrößerung 1 : 100. Phot. Petruschky.

Fig. 9. Ältere Kolonien des Typus F 1, in denen Kolonien des Typus F 24 als „Knöpfe" erscheinen (aus einer einzelnen Kolonie F 24 hervorgegangen). Vergrößerung 1 : 200. Phot. Petruschky.[1]

---

[1] Die Abbildungen Nr. 7 bis 9 sind in dem photographischen Institut der Technischen Hochschule mit gütiger Unterstützung des Hrn. Dr. Federlin hergestellt, dem ich auch hier herzlichen Dank sage.

Bakterielle Befunde bei Fleckfieber.

Von

Herrmann Reuter,

zurzeit Leiter der Königl. Medizinal-Untersuchungsstelle Bromberg i. Posen.

Über 30 Jahre ist es her, seitdem die erste Beschreibung über den mutmaßlichen Erreger des Fleckfiebers erschien. Seit dieser Zeit sind die verschiedensten Mikroorganismen als ätiologisches Moment angesprochen worden: Protozoen, Spirillen, Kokken und Stäbchen.

So hat z. B. (um auch die Protozoenbefunde kurz zu erwähnen) Gottschlich (f) ein dem Pirosoma bigeminum nahestehendes intrakorpuskuläres Gebilde beschrieben, das er in Ägypten in 6 Fällen im Blute Fleckfieberkranker gesehen hatte. Später erklärte er allerdings im Handbuch der Hygiene von Gruber usw.), daß die beschriebenen Protozoen als Degenerationsprodukte der Blutzellen angesprochen werden müßten.

Auch Galesesco und Slatineano haben über Protozoenbefunde im Blute berichtet.

1892 fanden Thoinot und Calmette (in 7 Fällen 6 mal) im Blute intensiv bewegliche bis 30 μ lange Fäden mit Anschwellungen an einem Ende, die nach etwa 2 Stunden zerfallen waren, außerdem noch etwa 2 μ große Körnchen, von denen feine Fäden ausliefen, und glaubten Protozoen vor sich zu haben. Sie gaben aber zu, daß diese Gebilde mit denen von anderen Autoren, sogar bei ganz Gesunden gefundenen, identisch sein könnten. Später beschrieb dann Calmette hefeartige Pilzformen, die außer den vorigen Gebilden in dem länger aufbewahrten Blute von Fleckfieberkranken vorhanden waren, und glaubte deshalb, daß der Fleckfiebererreger zu den Ascomycetes- oder Retilagineapilzen gehöre.

Ferner haben Krompecher, Goldzieher und Augyan (19) anläßlich einer Epidemie in Budapest 1908 Protozoen im Blute beschrieben,



die teils Piroplasmen, teils Malariaplasmodien ähnlich waren, ohne ihnen vollständig zu gleichen.

Während einer größeren Fleckfieberepidemie in einem serbischen Militärlazarett fanden Hegler und Prowazek (1) in den neutrophilen Leukozyten Gebilde, die sich nach Giemsa intensiv karminrot färbten und distinkte, runde oder längliche Körperchen und Doppelkörperchen darstellen; sie sind der Ansicht, daß die Körperchen wahrscheinlich die Erreger seien, da sie regelmäßig und ausschließlich beim Fleckfieber (auch beim infizierten Affen) vorkommen.

Hlava (g) hat im folgenden Jahre die von Prowazek beschriebenen Befunde bestätigt und außerdem Diplokokken, Streptokokken und Streptobazillen im Blute gesehen.

Spirillen sind zum erstenmal von Mott im Jahre 1883 im Blute Fleckfieberkranker beschrieben worden. Außerdem von Lewaschew und von Calmette.

Kokken.

Kokken, und zwar Mikrokokken, wurden zuerst von Hallier, der wohl überhaupt die ersten Mikroorganismen bei Fleckfieber beschrieben hat, im Blute gesehen und geschildert.

Bei seinen Untersuchungen in den Jahren 1892 bis 1899 (an 168 Fällen) hat Lewaschew die verschiedenartigsten Gebilde im Blute, das zunächst aus der Fingerkuppe und der Milz, später aus der Vene entnommen wurde, gefunden und beschrieben. So schildert er zunächst verschieden große, runde, stark bewegliche Körperchen, von denen feine Fäden ausgingen (2000- bis 3000fache Vergrößerung), und bewegliche Fäden mit und ohne Anschwellung. Bei einem Kulturversuch wuchs längs des ganzen Impfstiches eine Reinkultur ganz kleiner Kokken.

In einer späteren Mitteilung (1894) konnte er die spirillenartigen Ausläufer an den Kokken nicht mehr nachweisen. Bezüglich der von anderen Autoren veröffentlichten Stäbchenbefunde bei Fleckfieber schreibt er, daß auch er stäbchenartige Gebilde gefunden habe, die sich indessen bei den stärksten Vergrößerungen stets als Kokken erwiesen hätten. Die von ihm gezüchteten Reinkulturen bestanden aus Mikrokokken (Micrococcus exanthematicus), von denen verschiedene lange Schwänze aufwiesen. Sie wuchsen nur in Ascitesagar und nur im Impfstich, nicht dagegen in Fleischbrühe, Menschenserum oder Hühnereiweiß. Nach Gram färbten sie sich, waren aber nicht immer gramfest. Auch in der Konjunktivalflüssigkeit konnte er ähnliche Mikrokokken, meist paar-

weise oder in kurzen Ketten gelagert, nachweisen. Mit den Kulturen geimpfte Kaninchen gingen in spätestens 14 Tagen unter Fieber ein. Die Mikrokokken konnte er in den Organen dieser Tiere nachweisen.

Außerdem beschreibt er in seiner letzten Mitteilung noch Gebilde, die er als Protozoen anspricht. Er fand sie neben den Mikrokokken in mehrtägigen Kulturen, die aus dem Blute angelegt waren. Diese Gebilde waren ziemlich groß und wiesen in der Mitte einen dunklen Punkt (Kern) auf (in gefärbten Präparaten). Die Frage, ob diesen gleich den Mikrokokken eine ätiologische Bedeutung zukomme, oder, ob es sich dabei um harmlose Beimengungen zum Blute handle, läßt er unentschieden.

Weinschal prüfte 1892 Lewaschews Angaben an 10 Fällen nach. Er fand überhaupt keine Mikroorganismen im Blute der Fleckfieberkranken.

Lubimow konnte nach besonderen Färbungsmethoden (24stündige Färbung mit Methylenblau bei Bruttemperatur oder mit bis zur Dampfbildung erwärmtem Karbolfuchsin und nachfolgender Alkoholentfärbung) in Blutausstrichen runde, vereinzelt liegende Körperchen wahrnehmen, die er für Mikroorganismen hielt.

Matschinsky konnte in demselben Jahre im Blute überhaupt keine Mikroorganismen nachweisen. Dagegen fand er bei seinen 36 untersuchten Fällen im Sputum, außerdem bei Otitis, Parotitis und Hautabszessen seiner Fleckfieberkranken im Eiter und in Schnitten durch Milz und Lunge Verstorbener in Haufen oder kurzen Ketten zusammenliegende Kokken, die durch einen Spalt in zwei Halbkugeln geteilt waren. In einigen Kulturen, die er anlegte, konnte er die Kokken auch züchten.

Klodnitzky (13) fand dieselben Gebilde wie Lewaschew bei Malaria und bei einem syphilitischen Neugeborenen und führte sie auf Zerstörung von Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten zurück.

Dubieff und Bruhl (a) untersuchten 1894 bei 9 Fleckfieberkranken Blut aus Milz, Hautexanthemen, Auswurf und Saft aus pneumonischen Lungen und konnten darin einen zarten „Diplococcus exanthematicus" nachweisen. Kulturen aus dem Blute gingen nicht an, wohl aber aus dem Sputum und dem pneumonischen Safte. In Schnitten durch Hautexantheme, Milz, Niere und Lunge wurden die Diplokokken ebenfalls nachgewiesen, einmal fast in Reinkultur. Die Kokken waren für Kaninchen pathogen. Nach der Impfung gingen die Tiere unter hohem Fieber innerhalb 3 Tagen ein.

Von Balfour und Porter (b) und anderen Autoren wurden bald darauf die gleichen, oder doch sehr ähnliche Kokken außer bei Fleck-



fieber auch bei 40 unter 46 Fällen von Typhus abdominalis nachgewiesen.

Curtis und Combemal, die 12 Fleckfieberkrankenleichen untersucht hatten, züchteten in 3 Fällen, kurz post exitum, aus Milz und Gehirnsubstanz in Fleischbrühe, ebenso auf Agar und Serum ebenfalls einen kleinen Diplococcus.

1909 veröffentlichte Benjasch (d) seine Befunde an 118 Fleckfieberkranken. Er entnahm Blut aus der Fingerkuppe und konnte darin. allerdings mit weit geringerer Vergrößerung (950fach) fast dieselben Gebilde sehen, die Lewaschew beschrieben hat, nämlich paarweise oder in kurzen Ketten liegende, sehr bewegliche Kokken, die sich teilten und dann längere Zeit als Diplokokken zusammen liegen blieben, ferner im Anfang der Krankheit auch geschwänzte Kokken. Im gefärbten Präparate erschienen die meisten dieser Kokken auseinandergezogen, mit einem schwächer gefärbten Spalt in der Mitte. Er glaubte deshalb, daß die Kokken in einer Kapsel liegen, bei der Teilung werde diese Kapsel lang ausgezogen und bilde dann, nach der Trennung der Tochterkokken, den Schwanz. Deshalb müsse man diesen Schwanz als Geißel bezeichnen. Versuche, die Kokken aus Blut, das der gründlich desinfizierten Fingerkuppe entnommen war, zu züchten, mißlangen. Er versuchte deshalb, die Fingerkuppe nur mit kochendem Wasser zu reinigen und dann Blut zu entnehmen. Aus dem so gewonnenen Blute gelang es ihm, die Kokken zu züchten, wenn auch nur selten. Im gefärbten Präparate konnte er auch hier immer den schwächer gefärbten Spalt zwischen den dunkleren Endstücken der auseinandergezogenen Kokken nachweisen. Im Tierversuch erwiesen sich die Kokken als nicht pathogen.

Stäbchen.

1888 haben Moreau und Cochez ein unter gewissen Bedingungen bewegliches Stäbchen mit abgerundeten Ecken als den Fleckfiebererreger beschrieben, das sie aus Blut und Harn isoliert hatten.

Cheesman züchtete in Reinkultur aus dem Blute ganz kurze, paarweise oder in kurzen Ketten liegende Stäbchen mit abgerundeten Enden auf Serum.

Ähnliche Befunde beschreibt 1889 Hlava (25). Im Blute von 8 Fleckfieberkranken fand er 2 mal und in 39 untersuchten Leichen 22 mal kurze ovoide oder spindelförmige Stäbchen, meist zu zweien oder in kurzen Ketten angeordnet. Er hält sie für den spezifischen Erreger und bezeichnet sie als Streptobazillen. Mit der Reinkultur dieser Stäbchen



konnte er bei Ferkeln Fieber, Abmagerung und einmal ein Exanthem erzeugen.

1890 züchtete Babes aus 2 Leichen, die wahrscheinlich (!) an Fleckfieber verstorben waren (er ist selbst nicht ganz sicher darüber) auf Agar Doppelstäbchen, bestehend aus einem runden Körnchen und langem Faden.

Afanasjew gelang es mittels einer eigenartigen Methode (durch Einführen von in Sodalösung vorher sterilisiertem Mull unter die Haut zur Gewinnung von Reizserum, und nachfolgenden Züchtungsversuchen aus den Mullstückchen) in 12 von 14 untersuchten Fällen ein Stäbchen in Bouillon zu erhalten. Die Stäbchen waren verschieden lang und gerade. Die kürzeren lagen meist paarweise und ähnelten sehr den Diplokokken. Sie wuchsen teils gut, teils spärlicher in Fleischbrühe. Milch wurde nicht zur Gerinnung gebracht, und im Zuckeragarstich keine Gasblasen gebildet. Außer den Stäbchen fand er noch in einigen Fällen Mikrokokken, über die er keine näheren Angaben macht. Da er eine Verunreinigung für ausgeschlossen hält, glaubt er, daß die Stäbchen sowohl als die Kokken aus dem Körper des Kranken selbst stammen müssen. Zusammenfassend sagt dann Afanasjew über sein Stäbchen, daß es dem Eberthschen Erreger des Typhus abdominalis gleiche!

Lewaschew, der die Untersuchungen Afanasjews an 17 Fällen nachprüfte, konnte sie nicht bestätigen und meint, daß es sich dabei wohl um Verunreinigungen gehandelt habe, an denen die Methode schuld sei.

Horiuchi veröffentlichte 1908 seine Befunde aus der Mandschurei. Er hatte da aus den Fäzes Fleckfieberkranker einen Bacillus isoliert, der teils dem Paratyphus B und teils dem Colibacillus in seinen kulturellen Eigenschaften ähnelte. Er nannte ihn Bac. febris exanthematici mandschurici. Durch das Serum der Kranken wurden diese Bazillen noch in einer Verdünnung 1:500 agglutiniert.

Predtjetschensky (14) gelang es während der Flecktyphusepidemie in Moskau 1909 (Frühjahr und Winter) in etwa 50 Fällen aus dem Blute der Kranken, das in Mengen von 2 bis 5 ccm zwischen dem 6. und 9. Krankheitstage entnommen war, fast immer ein Stäbchen in Reinkultur zu züchten (zunächst mit Hilfe von größeren Mengen Fleischbrühe und von da aus auch auf Agar), das folgende Eigenschaften hatte. Das Stäbchen ist ziemlich dick, aber sehr kurz, mit abgerundeten Enden. Dem Bestande des Nährbodens und der Züchtungsdauer entsprechend nimmt es verschiedene Formen an. Auf Schrägagar gezüchtet, erscheint es meist kurz und dünn, hier hat es beinahe die Form eines Diplococcus. In Fleischbrühe erhält man dickere und längere Stäbchen.



Sehr leicht und schnell bilden sich Involutionsformen, wie z. B. eine Ovoidform mit zugespitztem Ende, die einer Kugel, manchmal eines längeren Zapfens. In manchen Fällen zeigt die Fleischbrühekultur eine Menge von längeren Ketten, die aus dicken und kurzen Diplobazillen bestehen. Alle diese Formen weisen die charakteristische sogenannte Polfärbung auf. Nach Gram färbt sich das Stäbchen nicht. Es weist ferner weder aktive Bewegungen noch Zilien oder Flagellen auf. Es zeigt gutes Wachstum auf allen Nährböden. Die Fleischbrühe wird energisch getrübt, wobei sich am Boden des Glases ein umfangreicher grauer Niederschlag bildet, der anfangs locker erscheint, sich aber später in eine dickflüssige Masse verwandelt, die sich nicht leicht aufrühren läßt. In einigen Kulturen bildet sich über der Fleischbrühe eine lockere dünne Schicht, die beim Schütteln der Flasche leicht zu Boden fällt. Die Milch gerinnt langsam, erst am dritten oder vierten Tage. Auf Schrägagar erhält man üppiges Wachstum in Form einer glänzenden grauweißen Schicht. Agarkondensationswasser verwandelt sich in eine vollkommen trübe, kleberige Masse. Auf Agargelatine wächst das Stäbchen kümmerlich, der Einstichlinie entlang. Auf Kartoffelschnitten erhält man eine ziemlich dicke, mattgraue Schicht. Später nimmt die Schicht eine bräunlichgraue Farbe an. Auf traubenzuckerhaltiger Fleischbrühe wird kein Gas gebildet, die alkalische Reaktion wird jedoch in eine deutlich sauere verwandelt. Die Fleischbrühekultur gibt keine Indolreaktion. Nähragar nach Conradi und Drigalski gibt üppige Kolonien von blauer Farbe, die erst nach 3 Tagen am Rande eine Hellrosafärbung aufweisen. Desgleichen gibt der Padlewskynährboden mit Malachitgrün goldgelbe Kolonien, die erst nach 3 bis 4 Tagen eine deutlich sichtbare grüne Farbe annehmen. Auf Omeljanskinährböden gibt die Kultur des Stäbchens eine allmählich zutage tretende rote Färbung ohne Gasentwicklung. Predtjetschensky erzielte mit Rekonvaleszentenserum und diesen Stäbchen in einer Verdünnung 1:40 innerhalb 4 Stunden positive Agglutination. Von Seren anderer Kranker wurde es auch in einer Verdünnung 1:10 in 24 Stunden nicht agglutiniert. Die Kulturen waren für Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen virulent. Im Patientenblut, das am 10. bis 14. Krankheitstage entnommen war, ließen sich nach fraktioniertem Zentrifugieren im Ausstriche die Stäbchen noch mit Sicherheit nachweisen. Dagegen gelang die Kultur dann nicht mehr. In Milz, Leber und Lunge an Fleckfieber Verstorbener fand sich das Stäbchen nur sehr spärlich. Zwei Züchtungsversuche aus Herzblut ergaben negative Resultate. In einigen Sputis von Fleckfieberkranken fand sich das Stäbchen fast in Reinkultur.



Ein Jahr später untersuchte J. Lewin, Moskau (15), die im vorhergehenden geschilderten, von Predtjetschensky gefundenen Mikroorganismen und kommt dabei zu dem Schluß, daß es sich erstens nicht um ein bipolar sich färbendes Stäbchen, sondern um einen gramnegativen Coccus handle, der häufig in Diploform auftrete, und daß die längeren Formen nur Degenerationsformen älterer Kulturen seien. Zweitens, daß es sich dabei wahrscheinlich um eine Verunreinigung gehandelt habe, wenn es auch nicht zu entscheiden sei, woher die immer wiederkehrende Verunreinigung stamme. Er glaubt das deshalb, weil es ihm bei ganz gleicher Versuchsordnung in 25 Fällen niemals gelang die Stäbchen zu züchten (alle Flaschen mit Fleischbrühe blieben steril, mit Ausnahme von dreien, die infolge Verunreinigung mit Staphylococcus albus und Sarcine Wachstum aufwiesen), und weil auch Nicolle[1] an experimentell infizierten Affen niemals im Blute Mikroorganismen finden konnte und auf Grund von Versuchen das Fleckfiebervirus als filtrierbar betrachtet.

1911 veröffentlichte Predtjetschensky (21) das Ergebnis seiner weiteren Untersuchungen (ohne auf Lewins Ausführung einzugehen) und teilt mit, daß die neueren Untersuchungen seine ersten Mitteilungen vollständig bestätigt hätten. D. h. er fand im Blutausstrich eines jeden Fleckfieberkranken während der höchsten Fieberperiode sein schon beschriebenes Stäbchen. Je schwerer der Fall war, desto mehr Stäbchen fanden sich und desto leichter ließen sie sich kultivieren. Bei leichten Fällen, besonders Frauen und Kindern, ist die Kultur häufig negativ, trotzdem die Stäbchen im Ausstrich zu finden waren. Predtjetschensky vermutet, daß in diesen Fällen die Bazillen im Blute schon derartig geschädigt seien, daß sie sich auf künstlichen Nährböden nicht mehr fortpflanzen können. Er stellte weiterhin Agglutinationsprüfungen nach der von Besançon und Griffon modifizierten Methode an, d. h. er säte in Kranken- und Rekonvaleszentenserum geringe Mengen seines Stäbchens ein und brachte das Glas in einen Thermostaten von 37 Grad. Am folgenden Tage stellte er sich davon ein Ausstrichpräparat her, das er mit Karbolfuchsin färbte. Im Fleckfieberkrankenserum fanden sich niemals einzelne Stäbchen, sondern alle waren zu Haufen geballt, während in den Kontrollversuchen, die mit Seren Gesunder oder an anderen Infektionskrankheiten Leidender (Pneumonie, Typhus abdominalis) angesetzt waren, regelmäßig einzelne Stäbchen in großen Mengen vorhanden waren. Beim längeren Fortzüchten in Fleischbrühe wird der Nieder-

[1] *Annales de l'Institut Pasteur.*



schlag allmählich schleimig und kleberig, und die Stäbchen gewinnen zum Teil die Fähigkeit, die Gramfärbung festzuhalten. Auch im Sputum und im Urin der Fleckfieberkranken fand Predtjetschensky ziemlich regelmäßig diese Stäbchen, niemals aber bei Gesunden und andersartig Erkrankten. Die Annahme, daß es sich um einen Saprophyten handle, lehnt er infolgedessen ab. Tierversuche an Affen hat er wegen des für diese Tiere ungünstigen Klimas Moskaus nicht angestellt.

Rabinowitsch (22, 23 u. 27) konnte im Anfang seiner Untersuchungen in Schnitten durch die Organe an Fleckfieber Verstorbener ganz verschiedenartige Bakterien nachweisen. Das lag nach seiner Ansicht daran, daß in diesen Fällen Komplikationen (Dekubitus, Parotitis, Phlegmone) vorlagen, oder die Sektionen erst zu lange post mortem ausgeführt wurden. Bei Vermeidung dieser Fehlerquellen fand er, am zahlreichsten in Schnitten durch Milz und Niere, außerdem durch Blutgefäße, Leber, Pankreas, Knochenmark, Herzfleisch und Hautpetechien meist paarweise liegende, kurze plumpe Stäbchen mit abgerundeten Ecken. Die vereinzelt liegenden sind noch deutliche Stäbchen, die paarweise liegenden ähneln sehr den Gonokokken. Zur Färbung der Schnitte verwandte Rabinowitsch zuerst die Silberimprägnation und später die Gramfärbung.

Bei der mikroskopischen Blutuntersuchung am Lebenden konnte er im Blutstropfen (in dünner Schicht, Zeiß 1 Zwölftel Ölimmersion, Okular 2) zahlreiche stark lichtbrechende Körnchen in intensiver Molekularbewegung sehen, außerdem traten nach einiger Zeit Fäden von verschiedener Länge auf, die er als Fibrinfäden anspricht. Die kleinen Körperchen erwiesen sich im gefärbten Präparate als Blutplättchen.

Bakterien konnte er im nativen Blutpräparat nie mit Sicherheit nachweisen, dagegen zeigten sie sich deutlich in den nach Giemsa gefärbten Blutausstrichen. Im Blut erschienen die Bakterien etwas zarter und länger als in den Gewebeschnitten. Die Enden waren intensiv blau gefärbt, in der Mitte ein nur schwach oder ganz ungefärbter Spalt, bisweilen erinnert das Bild an die Kapselbakterien, bisweilen an die Sarcine. Sie lagen meist paarweise oder zu mehreren nebeneinander. In 58 untersuchten Fällen konnte er ohne Ausnahme die Stäbchen im Blute nachweisen.

In den ersten 10 Kulturversuchen aus unverdünntem Blut, die Rabinowitsch anstellte, blieben die Nährböden steril. Er nahm infolgedessen an, daß im unverdünnten Blute wachstumshemmende Stoffe vorhanden seien, denn im Kondenswasser der Schrägröhrchen, die er beimpft hatte, konnte er die beschriebenen Bazillen nachweisen.

In weiteren 12 Fällen brachte er das Blut nicht direkt auf die Nährbödenoberfläche, sondern zunächst ins Kondenswasser und ließ dieses dann nach 15 Minuten über die Glyzerin- bzw. Ascitesagaroberfläche hinweg fließen; in 4 Fällen erhielt er dabei eine Reinkultur, die am 3. Tage in Form winziger Kolonien sichtbar (mit der Lupe) wurden. Zunächst wuchsen die Kolonien am besten auf Ascitesagar. Später auf allen Nährböden mit Ausnahme von Gelatine und Fleischbrühe und zuletzt auch auf diesen.

Im hängenden Tropfen zeigten sich kurze, dicke, unbewegliche Stäbchen mit abgerundeten Ecken, deren Enden stärker lichtbrechend waren als die Mitte. Sie lagen meist paarweise mit dem längeren Durchmesser aneinander oder in kleinen Haufen vereinigt, kurze Ketten konnte er in frischen Präparaten nicht beobachten. Die Stäbchen färbten sich mit den verschiedenen Anilinfarben und nach Gram. Gefärbt ähneln ganz junge Kulturen am meisten den Pestbazillen, nach einigen Tagen werden sie länger und geben ein Bild wie die Pseudodiphtheriebazillen, nach 5 Tagen mit Löfflermethylenblau gefärbt, erscheinen sie wie eine Reinkultur von Mikrokokken.

Prof. Morgenroth, Berlin, der die Kulturen prüfte, führte noch an, daß die Kulturen bei Zimmertemperatur auf Agar und Fleischbrühe in 4 Tagen kein Wachstum gaben.

Auf Agar und Ascitesagar zeigten sich nichtschleimige, runde, tautropfenähnliche, teilweise konfluierende Kolonien, zunächst Streptokokken ähnlich, später von leichtgelber Farbe. Auf Ascitesagar fand sehr gutes Wachstum, auf schwach alkalischem Agar gutes und auf Löfflerserum weniger gutes Wachstum statt.

In Ascitesfleischbrühe zeigte sich zunächst gleichmäßige Trübung, dann krümeliger Bodensatz.

In schwach alkalischer Fleischbrühe keine gleichmäßige Trübung und feine krümelige Niederschläge.

Auch Morgenroth beschreibt die Stäbchen als grampositiv, unbeweglich, mittelgroß, plump mit heller Mittelzone, und hebt die Ähnlichkeit der 4tägigen Kulturen mit Pseudodiphtheriebazillen hervor. In älteren Agarkulturen fand er die Größe der Stäbchen sehr wechselnd. Sie sind im allgemeinen größer, und einzelne Fäden treten auf. Rabinowitsch fügt noch hinzu, daß die Stäbchen auf Zuckeragar meist in einzelnen Kolonien wachsen, ferner auf Gelatine sowohl im Stich als im Strich bei Zimmertemperatur, und daß er auf Glyzerinkartoffeln kein Wachstum wahrnehmen konnte. An einer anderen Stelle fügt er dann noch hinzu, daß in einem späteren Falle die Kolonien auf Löfflerserum



rund, ziemlich groß und von gelblicher Färbung gewachsen seien. Im mikroskopischen Bild zeigten diese in jungen Kulturen plumpe, unbewegliche, homogen sich färbende Stäbchen von ovoider Form, während in älteren Kulturen auch hier die schon erwähnte hellere Mittelpartie auftrat.

Außer den erst erwähnten 10 Fällen hat er noch in weiteren 18 Fleckfieberfällen Züchtungsversuche angestellt und hierbei 7mal eine Reinkultur erhalten.

Einwandfreie Agglutinationsversuche hat er nicht erhalten; zunächst fand er positive Agglutination noch in Verdünnung 1:2560 nach 3 Stunden. Später jedoch nur noch in Verdünnung 1:160 bis 1:320 und schreibt dabei wörtlich „aber selbst das ist mir nicht regelmäßig mit jedem Serum gelungen". Außerdem zeigte sich nach 4 Stunden auch in der Kontrolle ein gleich großer Niederschlag.

Zu den Tierversuchen benutzte er vorwiegend junge Tiere und zwar junge Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und 3 Kaninchen. Die Kulturen erwiesen sich als pathogen. Einige der Versuchstiere starben, die anderen fieberten verschieden lange Zeit. Die Sektionsergebnisse waren nicht vollständig übereinstimmend. Bei einigen der Tiere konnten im Blute, Milz und Rückenmark die Bazillen nach dem Tode nachgewiesen werden. Bei allen geimpften Tieren erschienen die Stäbchen am 3. bis 4. Tage im Blute und blieben 2 Tage nachweisbar. Nach ihrem Verschwinden trat beim Meerschweinchen und Kaninchen eine typische Krisis ein.

McCampbell (n) fand im Blute Fleckfieberkranker während des Ausbruches des Exanthems einen kleinen Mikroorganismus, den er seines Aussehens wegen zur Gruppe der Septikämieerreger rechnet. (Genau genommen handelt es sich dabei um die Tabardillo genannte Krankheit, die allerdings Verfasser für identisch mit dem europäischen Fleckfieber hielt.)

Klodnitzky (13) beschreibt 1913 aus dem Blute eines Fleckfieberkranken stammende kurze, schmale, rasch bewegliche Bazillen mit dunklen Enden, die beim ersten Blick für Diplokokken gehalten werden können. Sie finden sich zunächst spärlich im Blute, ihre Zahl steigt nach dem Ausschlage an und wird bisweilen im Stadium der Genesung besonders reichlich. Er fand sie in Blutausstrichen regelmäßig. Die Züchtung aus dem Blute gelang nur einmal. Die so gewonnenen Bazillen wurden teils in einer Verdünnung 1:2000 mit Krankenserum agglutiniert, teils trat Agglutination nicht ein. Klodnitzky untersuchte dann Wanzen aus der Fleckfieberabteilung des Krankenhauses, in der Erwägung, daß z. B. Pestbazillen im Wanzenmagen sich reichlich vermehren. Es



gelang ihm mehrmals, aus den Wanzen morphologisch, kulturell und experimentell dieselben Stäbchen zu züchten. Die Bakterien wuchsen zunächst schlecht, später unter allgemeiner Trübung gut in Fleischbrühe, es bildet sich ein schleimiger Bodensatz, aber kein Oberflächenhäutchen. Auf koaguliertem Eiweiß bildet sich eine matte solide Schicht und starke Trübung des Kondenswassers. Auf Agar wuchsen sehr kleine, homogene, ganz durchsichtige Kolonien. Auf Conradi-Drigalski-Nährboden zeigten sich sehr zarte bläuliche und auf Endo feine farblose Kolonien. Gelatine wurde nicht verflüssigt. Es zeigte sich ein feines Wachstum, das an das der Streptokokken erinnerte. Dextrose, Lävulose, Laktose, Mannit vergären nicht. Es bildet sich kein Indol, und Milch wird nicht koaguliert. Auf Kartoffeln erfolgte kein Wachstum. Die Bazillen sind sehr empfindlich gegen Säure. Erwärmen auf 55 Grad tötet sie in 30 Minuten ab. Die Bazillen sind ganz außerordentlich virulent. Mäuse starben z. B. innerhalb 30 Stunden nach der intraperitonealen Impfung der Dose 0·000000001 und sogar 0·0000000001 ccm. Klodnitzky gibt ihnen deshalb den Namen Bacillus virulentus, und mit Rücksicht darauf, daß es ihm nur einmal gelungen ist, ihn aus dem Blute Fleckfieberkranker zu züchten, wagt er nicht, ihn als den Erreger des Fleckfiebers zu bezeichnen.

Anläßlich einer Fleckfieberepidemie in Tsingtau und Umgebung im Frühjahr 1911 hat Fuerth (16) (ohne Kenntnisse der Moskauer und Kiewer Befunde 1909 und 1910) versucht, aus Blutmengen von 2 bis 4 ccm in Pepton oder Traubenzuckerfleischbrühe oder später Ascitesglyzerinagar Bakterien zu züchten und bei Untersuchungen im dicken Blutstropfen, nach Färbung mit Giemsalösung, auch mikroskopisch nachzuweisen. Die besten Resultate gab die Blutentnahme 3 bis 4 Tage vor dem kritischen Temperaturabfall. Zunächst gelang ihm die Kultur nur in Fleischbrühe, nicht auf festen Nährböden. Er züchtete unbewegliche, grampositive, kurze Einzel- und Doppelstäbchen, die auch in kurzen Ketten (4 bis 6 Stück) aneinander gereiht waren und oft so kurz erschienen, daß sie den Eindruck von Kokken machten. Meist waren sie etwa doppelt so lang als breit. Bei Färbung mit verdünntem Karbolfuchsin war öfters die Mitte schwächer gefärbt, so daß Polstäbchen oder Diplokokken ähnliche Formen erschienen. Die Gramsche Färbung wird nicht von allen Stäbchen ganz gleichmäßig festgehalten. Auf Agar bilden sich sehr feine, eben sichtbare, durchscheinende, grauweiße Kolonien, gleichmäßig leicht erhaben. Bei 60facher Vergrößerung erscheinen die Kolonien gleichmäßig fein gekörnt, mit scharfem, unregelmäßig gebuchtetem Rand, ohne Saum, bei älteren Kolonien manchmal wallartig erhobener



schmaler Rand. Das Wachstum auf Agar erfolgte sehr langsam und zart, ebenso auf Gelatine ohne Verflüssigung. In Peptonfleischbrühe zeigte sich geringe Trübung und grauweißer, flockiger Niederschlag, in Ascitesglyzerinfleischbrühe deutliche Trübung und etwas schleimiger Bodensatz. Auf Drigalski-Conradi-Agar erfolgte zartes Wachstum (nach 6 Tagen stecknadelkopfgroße, blaue, glänzende Kolonien, Rand etwas erhaben, Mitte leicht spitz gebuckelt). Zusammengeschabte Kolonien zeigten hellblauen Farbstoff. Milch wurde nicht verändert. In Lackmusmolke zeigte sich geringe Säurebildung (Stich ins Rote) und Trübung. Die geringe Rötung trat erst nach längerer Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden vereinzelt auf. Meist fehlte sie. In Zuckerlösung erfolgte keine Gasbildung. Auf Kartoffeln erfolgte kaum sichtbares grauweißes Wachstum. Auf Löfflerserum war das Wachstum zunächst schlecht, später üppiger, vereinzelt schleimig, mit geringer Gelbfärbung des Bakterienrasens. Auf schwach alkalischem Menschenblutglyzerinagar zeigte sich nicht konstante leichte Hämolyse. Auf Glyzerin- und Blutagar zeigten sich vorwiegend Stäbchenformen, auf Löfflerserum Kokken und Diplokokkenformen, besonders in den ersten Kulturen, die nur eine dürftige Entwicklung zeigten. In Ascitesglyzerinfleischbrühe wuchsen kurze Ketten deutlicher Stäbchen. In älteren, trockenen Kulturen bildeten sich Involutionsformen, ähnlich wie beim Pestbacillus, dicke gebogene Stäbchen mit spitz verlaufendem, abgerundetem oder einseitig zu einer Kugel verdicktem Ende und runde Scheiben. Von 42 kulturell untersuchten Fleckfieberfällen erfolgte 16mal Wachstum dieses Bacteriums in Fleischbrühkulturen. Weiterzüchtung auf festen Nährböden gelang 7mal. Aus Leber und Milz dreier Verstorbener wurden 2mal Stäbchen gezüchtet. Die vielen Mißerfolge bei den Züchtungsversuchen erklärt Fuerth erstens mit dem leichten Absterben der Kulturen, zweitens mit den großen Ansprüchen derselben betreffs Zusammensetzung der künstlichen Nährböden und drittens damit, daß nur die am 4., 3. und 2. Tage vor der Entfieberung bzw. Exitus vorgenommenen Blutentnahmen günstige Bedingungen für eine Züchtung der Bakterien auf künstlichen Nährböden geben. Er glaubt, daß entweder zu Beginn der Erkrankung noch relativ wenig Bakterien im Blute kreisen oder durch die zu dieser Zeit noch wenig geschwächten Schutzstoffe des Organismus so stark geschädigt werden, daß eine Wachstumsfähigkeit auf künstlichen Nährböden nicht mehr vorhanden ist. Eindeutige Agglutinationsversuche konnte er nicht anstellen, da die Kulturen die Eigenschaft der Krümelung in Normalseren und in Kochsalzlösung hatten. Nach längerer Fortzüchtung verlor sich diese Eigenschaft. Außerdem glaubt

Fuerth auf Grund von Tierversuchen (vorausgesetzt, daß diese Bazillen in ätiologischem Zusammenhang mit dem Fleckfieber stehen), daß bei dieser Erkrankung, ähnlich wie bei Pest, Pneumonie usw., eine nennenswerte Agglutininbildung nicht vorhanden sei. Diese eben beschriebenen Mikroorganismen zeigten in Reinkulturen, 2 bis 14 Tage nachdem sie aus dem Körper gezüchtet waren, geringe Pathogenität für Affen (Macacus rhesus und Macacus cynomolgus), Kaninchen und Ratten. 2 Affen reagierten mit Fieber, von 4 geimpften Kaninchen starben 3, 4 Meerschweinchen reagierten auf 1 ccm Fleischbrühekultur gar nicht. Von 5 Ratten zeigten 4 vom 3. und 4. Tage an ein krankes Aussehen, sie blieben am Leben. Nach längerer Züchtung auf künstlichen Nährböden traten weder bei Affen, noch Kaninchen, noch Ratten Fieber oder sonstige Krankheitszeichen auf. Nach Verimpfung von Blut Fleckfieberkranker auf oben genannte Macacen trat nach einer Inkubationszeit von 10 bis 14 Tagen ein Fieber von 5 bis 7tägiger Dauer ein. 2 Affen starben am 12. bzw. 13. Tage nach der Impfung. Es gelang, aus ihren Körperorganen die beschriebenen Diplobazillen in Reinkultur zu züchten. Fuerth läßt am Schlusse seiner Veröffentlichung die Frage offen, ob das beschriebene Stäbchen in ätiologische Beziehung zum Fleckfieber zu bringen ist, wenngleich der häufige Befund in gewissen Stadien des Fleckfiebers, die Züchtung aus den mit dem Blute von Kranken geimpften Affen nach 12 Tagen und die an anderen Orten und von anderen Autoren beschriebenen, fast gleichen Bakterienbefunde in diesem Sinne sprechen würden.

Paul Th. Müller (18) beschreibt eine Fleckfieberepidemie bosnischer Rückwanderer im Jahre 1913 aus dem Seelazarett St. Bartolomäo bei Triest. In allen untersuchten Fällen fand er in Blutausstrichen nach Giemsafärbung zeitweise spärliche Doppelkokken, Diplobazillen, isolierte Kokken und ovoide Stäbchen, die meist von einer schmalen Kapsel umgeben waren. 4mal fand er sie auch bei bereits entfieberten Patienten. Von 11 Fällen gelang die Kultur 5mal, es erfolgte Wachstum von Diplobazillen. Weiterzüchtung auf Ascitesagar gelang 3mal. Die Kulturen glichen denen Fuerths. Es waren unbewegliche Stäbchen, bisweilen reine Kokkenformen (je nachdem, welcher Nährboden benutzt wurde). Mit Vorliebe lagen sie zu zweien oder waren in kurzen Ketten angeordnet. In Fleischbrühe traten häufig Keulen- und Hantelformen, Scheiben und ungleich dicke Fäden auf, die zunächst grampositiv waren, später die Gramfärbung meist nicht mehr festhielten. Nach wiederholtem Überimpfen zeigten die Stäbchen auch auf festen Nährböden gutes Wachstum. In Fleischbrühe trat ganz schwache Trübung und schleimiger Boden-



satz auf. Auf Gelatine erfolgte zunächst gar kein, später nur geringes Wachstum. Zuckerarten wurden nicht vergoren. Lackmusmolke und Barsikowsche Nährböden blieben unverändert oder wurden ganz schwach gerötet. Die Tierpathogenität war sehr gering. Mäuse gingen nur nach sehr großen Quantitäten nach 24 Stunden ein. Ein geimpftes Kaninchen starb nach 7 Tagen, ein Affe zeigte keine Erscheinungen, ebensowenig allerdings 2 andere mit Krankenblut geimpfte Affen. Müller hält seine Stäbchen für identisch mit den von Fuerth, Rabinowitsch und Predtjetschensky gefundenen.

Sergent, Foley und Vialatte (h), die 1914 Läuse, die an Fleckfieberkranken gesogen hatten, bakteriologisch untersuchten, fanden kleine Kokkobazillen, die besonders reichlich im Darminhalte der Läuse angetroffen wurden. Die Kokkobazillen färbten sich nach Giemsa an beiden Enden stark, in der Mitte dagegen gar nicht. Derartige Gebilde fanden sich nicht in Läusen, die von gesunden oder andersartig erkrankten Menschen stammten. Nach Ansicht der Verfasser ähneln die von ihnen gefundenen Gebilde den von anderen Autoren im Blute von Fleckfieberkranken und von Ricketts und Wilder gleichfalls bei Läusen beobachteten Mikroorganismen.

Vom Februar 1915 ab untersuchte Petruschky, Danzig, eine größere Zahl von Auswurfproben, die von Fleckfieberkranken aus dem Kriegsgefangenenlager Tuchel stammten. In einer vorläufigen Mitteilung im *Centralblatt für Bakteriologie* (12) gibt er an, daß er in den überaus leukozytenarmen Sputis ein Stäbchen gefunden habe, das die ungefähre Form und Größe der Influenzbazillen besitze. Die Stäbchen wuchsen auf gewöhnlichem Agar, besser noch auf Nutrose-Milchzuckeragar in allerkleinsten, zunächst nur mit der Lupe sichtbaren Kolonien. Außer diesen allerkleinsten Kolonien fanden sich noch etwas größere von Kokkenarten. Von den Influenzabazillen unterscheiden sich die Stäbchen schon dadurch, daß sie auf Nährböden ohne Blutbeimischung wachsen. In Kontrolluntersuchungen zahlreicher anderer Sputa gelang es niemals, dieses Stäbchen zu finden. Betreffs der Deutung dieser Befunde äußert sich Petruschky dahin, daß es sich dabei entweder um eine bei den Tuchler Fleckfieberfällen konstant vorkommende Begleitinfektion handle, oder, falls die Stäbchen auch in anderen Fleckfieberepidemien gefunden würden, daß man neben der Übertragung durch Läuse, auch an die Möglichkeit der Fleckfieberübertragung durch Auswurf und ausgehustete Tröpfchen denken müsse, etwa analog den verschiedenen Übertragungsarten der Pest.

Im Frühjahr 1915 hatte Arnheim (9) Gelegenheit, 7 Fälle von Fleck-



fieber bakteriologisch zu untersuchen, darunter 6 Blutproben. Er konnte dabei 3mal aus dem Blute, 4mal aus dem Sputum und einmal aus dem Urin Stäbchen kultivieren. Es waren dies grampositive Stäbchen, etwa von der Größe der Influenzbazillen, sie waren unbeweglich und hatten abgerundete Ecken. In späteren Generationen nahmen sie die Gramfärbung weniger leicht an (namentlich die Fleischbrühekulturen). Sie wuchsen anfangs sehr spärlich in invisiblen Kolonien nur auf Ascitesagar, später auch äußerst fein auf Nutroseagar. Ihre Lagerung in den Kulturen ist sehr charakteristisch (meist zu zweien oder in Reihen zu vier nebeneinander). Sie erinnern dadurch lebhaft an die Pseudodiphtheriebazillen, von denen sie sich nur durch ihre geringe Größe unterscheiden. Vergleichen der einzelnen gewonnenen Stämme untereinander ergab verschiedene Differenzpunkte in bezug auf Größe und Aussehen der Kolonien, Verhalten in Milch und Wachstumsenergie. Die Frage, ob es sich trotzdem um gleichartige Stämme handle, und ob die Verschiedenheit sich innerhalb der Grenzen des biologisch Zulässigen bewege, läßt Arnheim offen. Er betont aber die allen gemeinsame morphologische Ähnlichkeit, das fast unsichtbare Wachstum, ihre Grampositivität. das spärliche Wachstum in Fleischbrühe und die Eigenschaft der Krümelung beim Verreiben in Flüssigkeiten. Auf Grund der spontanen Krümelung, auch in Kochsalzlösung, ließen sich Agglutinationsversuche nicht ausführen. Über Komplementbindungsversuche schreibt er: „Dagegen war die Komplementbindungsreaktion stark positiv in folgender Anordnung: Alkoholischer Milzextrakt eines an Fleckfieber Verstorbenen (inaktiv) und Bazillen des von mir kultivierten Falles in Kochsalzlösung, während Kontrollen mit anderen Sera und anderen Bazillen die Reaktion nicht ergaben.“ Tierversuche hat Arnheim nicht angestellt. Arnheim ist der Ansicht, daß die von ihm gefundenen Bazillen mit denen anderer Autoren (Rabinowitsch, Fuerth, P. Th. Müller) übereinstimmen.

Dies dürften die wesentlichsten bisher veröffentlichten Befunde von Erregern des Fleckfiebers sein.

Wie bereits erwähnt, wurden von Februar 1915 ab in dem Hygienischen Institut der technischen Hochschule in Danzig, Vorstand Prof. Dr. Petruschky, zunächst fortlaufend die Sputa Fleckfieberkranker untersucht, und daraus ein konstant vorkommendes Stäbchen isoliert.

Später dehnte Petruschky seine Untersuchungen auch auf die Organe an Fleckfieber Verstorbener aus, und dabei gelang es ihm ebenfalls, in mehreren Fällen aus den verschiedensten Organen der Leichen dem ersten Stäbchen sehr ähnliche zu züchten. Herr Prof. Dr. Petruschky



hatte die Liebenswürdigkeit mir die folgenden Stämme zum Vergleich zur Verfügung zu stellen:

Stamm	F 1	ein	Stäbchen,	wurde	aus	Sputum	isoliert.
,,	F 10a	ein	kleiner Coccus,	wurde	aus	Sputum	isoliert.
,,	F 10b	,,	großer ,,	,,	,,	,,	,,
,,	F 134	,,	Stäbchen,	,,	,,	Haut	,,
,,	F 143	,,	,,	,,	,,	Leber	,,
,,	F 188	,,	,,	,,	,,	Perikard	,,
,,	F 202	,,	Coccus,	,,	,,	Milz	,,
,,	F 217	,,	,,	,,	,,	Herzserum	,,
,,	F 218	,,	,,	,,	,,	Sputum	,,
,,	F 222	,,	Stäbchen,	,,	,,	Bronchialsekret	,,
,,	F 237	,,	,,	,,	,,	Herzblut	,,
,,	F 240	,,	,,	,,	,,	Blut	,,
,,	F 250	,,	,,	,,	,,	Sputum	,,

Im Verlauf der Untersuchungen dieser Stämme auf den verschiedenen Nährböden fand sich als Verunreinigung ein Stäbchen ein, das, ebenfalls in kleinen Kolonien wachsend, auch mikroskopisch eine ähnliche Gestalt wie F 1 darbot. Es ist etwas größer als F 1 und zeigte auch auf verschiedenen Nährböden abweichendes Verhalten. Im folgenden ist es als Pseudo-F-Bacillus bezeichnet und mit aufgeführt. Die von Petruschky aus Fleckfieberkranken bzw. Leichen gezüchteten Stämme lassen sich in 4 Gruppen einteilen:

A. Bazillen von kleinem Typus.

B. Kokken.

C. Bazillen von gröberem Typus und

D. Streptotricheen.

Auf den einzelnen Nährböden und im mikroskopischen Bilde zeigten sie folgendes Verhalten.

A. Bazillen von kleinem Typus.

F 1.

Im Agarschrägröhrchen und auf Agarplatten zeigen sich nach 24 Stunden ganz kleine Kolonien, die zunächst wie feinste Kondenswassertröpfchen aussehen. Sie sind, mit der Lupe betrachtet, fast durchsichtig. Nach 48 Stunden haben sie sich etwa um das Doppelte vergrößert. Die Durchsichtigkeit verschwindet, und die einzelne Kolonie bekommt

eine hellgraue Farbe, ist gut durchscheinend und sieht flach und trocken aus. Unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung betrachtet, zeigt die scharf abgegrenzte runde Kolonie eine feine Körnelung, die im Zentrum am stärksten ist und nach dem Rande zu allmählich abnimmt. Dementsprechend ist das Zentrum am wenigsten, die Peripherie am meisten durchscheinend. Betrachtet man die Kolonien auf einer Agarplatte mit einer guten Lupe unter seitlicher Beleuchtung, so sieht man, daß die im Profil vom Rande nach der Mitte zu allmählich ansteigende Kolonie im Zentrum plötzlich eine steile spitze Erhebung zeigt.

Auf Löfflerserum sehr gutes Wachstum, die einzelnen Kolonien werden etwas größer als auf gewöhnlichem Agar. Die graugelbliche Farbe hebt sich kaum von dem Nährboden ab. Das Serum wird nicht verflüssigt.

Auf Mannitlackmusagar Wachstum wie auf gewöhnlichem Agar. Der Nährboden wird nicht verändert.

Lackmusmolke wird ganz leicht bläulich gefärbt. Sie bleibt klar, am Boden sammelt sich ein feines Sediment an, das bei starkem Schütteln sich gleichmäßig verteilt und dann die Molke gleichmäßig trübt. Es bildet sich kein Oberflächenhäutchen.

Fleischbrühe verhält sich wie Lackmusmolke. Sie bleibt klar, es bildet sich kein Oberflächenhäutchen, und es sammelt sich ein feinflockiges Sediment am Boden an. Das Wachstum in Fleischbrühe ist spärlich.

Milch wird nicht verändert.

In Agarstichkultur Wachstum längs des ganzen Impfstiches.

In Traubenzuckeragarstichkultur ebenfalls Wachstum längs des ganzen Impfstiches ohne Gasbildung.

In Gelatinestichkultur kein Wachstum.

Auf Gelatineplatten bei Zimmertemperatur kein Wachstum.

Auf Endonährböden kein Wachstum.

Auf Lackmusmilchzuckeragar gutes Wachstum ohne Veränderung des Nährbodens.

Auf Dieudonné-Blutalkaliagar kein Wachstum.

Barsikow-Traubenzucker und Barsikow-Milchzuckernährböden werden nicht verändert.

Unter dem Mikroskop zeigt das grampositive Stäbchen in Gestalt und Lagerung eine große Ähnlichkeit mit Diphtheriebazillen. Die Stäbchen sind nur kleiner, sie liegen teils zu zweien, dreien oder vieren nebeneinander und überkreuzen sich, zum Teil als Doppelstäbchen hinter-



einander. Die Ecken sind abgerundet. Die Form ist leicht gebogen und häufig auch keulenförmig. Die Keulen- und Hantelformen treten am deutlichsten in etwa 3 Tage alten Kulturen hervor. Sie stellen die größten Individuen dar und sind etwa 4 bis 6mal so lang als breit. Der größte Teil der Stäbchen ist kürzer, etwa 2 bis 3mal so lang als breit. Außerdem gibt es noch kürzere; fast Kokken ähnliche, ovale Formen. Durch die Ginssche und die Giemsafärbung lassen sich in den Stäbchen kleine, intensiver gefärbte, Polkörperchen ähnliche Gebilde nachweisen, die in den Enden der Stäbchen liegen, dazwischen befindet sich eine ungefärbte oder nur schwach gefärbte Lücke. Im hängenden Tropfen, der aus Kondenswasser vom Schrägröhrchen entnommen ist, zeigt sich, daß die Stäbchen reichlich gewachsen sind. Sie sind unbeweglich und fast alle zu kleinen Klümpchen zusammengeballt, etwa so, wie wir es bei der Agglutination zu sehen gewöhnt sind.

F 134

wächst auf Agar in feinen, kleinen, runden, scharf begrenzten Kolonien, die unter dem Mikroskop eine feine Granulierung zeigen, die vom Zentrum nach dem Rande zu abnimmt. Bei seitlicher Beleuchtung mit der Lupe betrachtet, zeigen auch diese Kolonien in der Mitte eine spitze Erhebung.

Auf Löfflerserum erfolgte gutes Wachstum, zunächst farblos, nach etwa 8 Tagen einen leicht gelblichen Farbenton annehmend. Verflüssigung tritt nicht ein.

Auf Mannitlackmusagar erfolgt Wachstum ohne Farbenumschlag.

Milch wird nicht verändert.

Fleischbrühe bleibt klar. Es bildet sich ein spärlicher feiner Niederschlag, kein Oberflächenhäutchen.

Lackmusmolke ist nach 24 Stunden unverändert, später wird sie ganz leicht gerötet.

In Agar- ebenso wie in Traubenzuckeragarstichkultur zeigt sich feines Wachstum längs des ganzen Impfstiches, nach unten zu vielleicht etwas abnehmend. Gasbildung tritt nicht ein.

Auf Gelatineplatten und im Gelatinestich erfolgt bei Zimmertemperatur kein Wachstum.

Ebensowenig erfolgt Wachstum auf Endonährböden.

Auf Lackmusmilchzuckeragar zeigt sich feines Wachstum zunächst ohne Farbenumschlag. Nach mehreren Tagen tritt eine Spur Rötung auf.

Barsikow - Traubenzucker- und Barsikow - Milchzuckernährböden werden zunächst nicht verändert. Nach 8 Tagen zeigt sich auch hier eine Spur Rötung in beiden.

Das mikroskopische Bild von F 134 zeigt kleine grampositive Stäbchen, die sich namentlich an den Enden intensiv nach Gram färben und in der Mitte eine Lücke aufweisen, die die Kontrastfarbe annimmt (Okular 4). Bei oberflächlicher Betrachtung täuschen sie leicht Diplokokkenformen vor. Sie sind etwa 3mal so lang als breit. Es gibt jedoch auch einzelne kürzere sowie längere Formen. Diese größeren Individuen haben bisweilen eine leichte Keulenform, namentlich in den älteren Kulturen. Nur kleine Abschnitte dieser Keulen sind grampositiv. Der größere Teil nimmt die Kontrastfarbe an. Die Stäbchen liegen häufig zu dreien oder vieren nebeneinander oder sind fingerförmig gestellt, zum Teil bilden sie auch kurze Ketten von 3 Gliedern. Nach Giemsafärbung treten auch hier die stark dunkel gefärbten, Polkörperchen ähnlichen, Endstücke deutlich hervor, dazwischen befindet sich ein ungefärbter oder nur schwach rosa gefärbter Spalt. Die Stäbchen sind unbeweglich und zeigen nur mäßige Molekularbewegung.

F 143

zeigt auf Agarschrägröhrchen gleiches Wachstum wie F 1. Die Farbe ist ebenfalls ein leichtes Grau. Die einzelne runde Kolonie sieht unter dem Mikroskop, bei schwacher Vergrößerung betrachtet, granuliert aus, die dunkelste Partie ist in der Mitte, nach dem Rande zu wird sie durchscheinender und ist scharf umgrenzt.

Auf Löfflerserum sehr gutes Wachstum. Die Farbe der Kolonien differiert nicht von der des Nährbodens. Das Serum wird nicht verflüssigt.

Auf Mannitlackmusagar gutes Wachstum ohne Veränderung des Nährbodens.

Lackmusmolke wird nicht verändert. Kein Oberflächenhäutchen, keine Trübung, kein Farbenumschlag, Wachstum nur als Sediment am Boden des Röhrchens.

Fleischbrühe wird nicht getrübt, es sammelt sich ein feines Sediment am Boden an.

Milch wird nicht verändert.

In Agarstichkultur Wachstum längs des ganzen Impfstiches.

Im Gelatinestich und auf Gelatineplatten kein Wachstum bei Zimmertemperatur.

Im Traubenzuckeragarstich ebenfalls Wachstum längs des ganzen Impfstiches ohne Gasbildung.

Auf Endonährböden kein Wachstum.

Auf Lackmusmilchzuckeragar gutes Wachstum ohne Farbenumschlag.



Auf Dieudonné-Blutalkaliagar kein Wachstum.

Barsikow-Traubenzucker- und Barsikow-Milchzuckerlösung werden zunächst nicht verändert. Später wird die Traubenzuckerlösung leicht gerötet.

Das grampositive Stäbchen ist sehr klein, plump, etwa 2mal so lang wie breit und zeigt abgerundete Ecken. Die Stäbchen liegen auch hier häufig zu zweien oder vieren nebeneinander. Längere Stäbchenformen kommen vereinzelt vor. In der Mehrzahl sind aber die kürzeren Formen vertreten, die zum Teil fast ovale Gebilde darstellen. Keulenformen sind selten. Mit Hilfe der Giemsafärbung lassen sich auch hier wieder die intensiv gefärbten Endstücke deutlich von der ungefärbten Mitte unterscheiden (Okular 4, Zeiß). Der Größe nach steht das Stäbchen etwa zwischen F 1 und F 134.

F 188

wächst auf Agar gut in kleinen runden, scharf abgegrenzten, durchscheinenden Kolonien, die, bei schwacher Vergrößerung betrachtet, granuliert erscheinen. Auch diese Kolonien zeigen bei seitlicher Beleuchtung unter der Lupe eine spitze Erhebung im Zentrum.

Auf Löfflerserum erfolgt gutes Wachstum. Die Kolonien haben zunächst Nährbodenfarbe. Nach etwa 8 Tagen bekommen sie einen leicht gelblichen Ton. Es tritt keine Verflüssigung ein.

Auf Mannitlackmusagar erfolgt gutes Wachstum ohne Farbenumschlag.

Lackmusmolke ist nach 24 Stunden unverändert, später wird sie ganz leicht gerötet. Sie bleibt klar ohne Oberflächenhäutchen. Am Boden sammelt sich ein leicht schleimiger, feiner Niederschlag an.

Fleischbrühe bleibt klar, ohne Oberflächenhäutchen. Es bildet sich ein feinflockiges Sediment.

Milch wird nicht verändert.

In Agarstichkultur und Traubenzuckeragarstichkultur erfolgt Wachstum ohne Gasbildung.

In Gelatinestichkultur ist kein Wachstum vorhanden, ebensowenig auf Gelatineplatten.

Auf Endo zeigt sich kein Wachstum.

Auf Lackmusmilchzuckeragar erfolgt nach 24 Stunden Wachstum ohne Veränderung des Nährbodens, später tritt leichte Rötung ein (fast farblos).

Barsikow-Traubenzucker- und Barsikow-Milchzuckerlösung ist nach 24 Stunden unverändert, später tritt leichte Rötung ein.



Das mikroskopische Bild von F 188 ist ganz genau dasselbe wie das von F 134.

F 217

bildet auf Agar ebenfalls kleine runde, durchscheinende, sehr fein granulierte Kulturen, die scharf begrenzt sind. Die Kolonie wird vom Zentrum nach dem Rande zu immer durchscheinender. Auch sie zeigt im Zentrum eine spitze Erhebung (Lupe und seitlicher Beleuchtung).

Auf Löfflerserum erfolgt gutes Wachstum in Nährbodenfarbe. Verflüssigung des Nährbodens tritt nicht ein.

Auf Mannitlackmusagar ebenfalls gutes Wachstum ohne Farbenumschlag.

Lackmusmolke ist nach 24 Stunden unverändert, später wird sie leicht blau gefärbt. Sie bleibt klar. Kein Oberflächenhäutchen, dagegen flockiger Bodensatz.

Fleischbrühe bleibt klar, ohne Oberflächenhäutchen, mit einem flockigen Niederschlag.

Milch wird nicht verändert.

In Agarstichkultur und in Traubenzuckeragarstichkultur erfolgt Wachstum längs des ganzen Impfstiches ohne Gasbildung.

In Gelatinestichkultur bei Zimmertemperatur kein Wachstum, ebensowenig auf Gelatineplatten.

Auf Endonährböden erfolgt ebenfalls kein Wachstum.

Auf Lackmusmilchzuckeragar mittelmäßiges Wachstum ohne Farbenumschlag.

Barsikow-Traubenzucker- und Barsikow-Milchzuckerlösung werden nicht verändert.

F 217 ist ein kleines unbewegliches grampositives Stäbchen, 3 bis 4mal so lang als breit. Es hat abgerundete Ecken. Die Endstücke färben sich intensiv nach Gram. In der Mitte befindet sich eine ungefärbte schmale Lücke. Die Doppelstäbchen liegen meist zu dreien oder vieren parallel. Vereinzelt zeigt das eine Ende eine leichte keulenförmige Auftreibung. Die Kulturen lassen sich nur äußerst schwer in Flüssigkeiten verreiben, so daß z. B. im hängenden Tropfen nur vereinzelte freie Organismen vorhanden sind, während der größte Teil einen festen zusammenhängenden Rasen bildet. Auch im mikroskopischen Aussehen ist die Ähnlichkeit mit F 1 groß. Nur die Keulenformen sind nicht so stark ausgeprägt.



F 222

bildet auf Agar einen feinen, leicht graublau durchscheinenden Belag. Die einzelnen Kolonien sind ebenfalls sehr klein. Unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung erscheinen sie rund und bisweilen am Rande leicht gezähnelt (letzteres namentlich auf dünner Nährbodenschicht). Bei durchfallendem Lichte erscheint die ganze Kolonie sehr fein granuliert, die Mitte als dunkler Punkt. Bei anderer Mikroskopeinstellung erscheint eine umschriebene, punktförmige Partie des Zentrums hell, die Peripherie dagegen dunkel. Es ist also auch hier die spitze Erhebung des Zentrums vorhanden.

Auf Löfflerserum erfolgt sehr gutes Wachstum, das nach einigen Tagen eine leicht gelbliche Färbung (etwas intensiver als die des Nährbodens) annimmt. Verflüssigung tritt nicht ein.

Auf Mannitlackmusagar gutes Wachstum ohne Veränderung des Nährbodens.

Lackmusmolke wird nicht verändert. Sie bleibt klar. Kein Oberflächenhäutchen. Feiner Bodensatz.

Fleischbrühe bleibt klar. Kein Oberflächenhäutchen. Feines Sediment.

Milch wird nicht verändert.

Auf Gelatine erfolgt bei Zimmertemperatur kein Wachstum.

Auf Endo erfolgt kein Wachstum.

Auf Lackmusmilchzuckeragar gutes Wachstum. Die Kolonien bleiben blau.

Barsikow-Milchzucker- und Barsikow-Traubenzuckernährböden werden nicht verändert.

Das mikroskopische Bild von F 222 gleicht dem von F 134 und F 188.

F 240

zeigt gutes Wachstum auf Agar. Die sehr kleinen runden, durchscheinenden Kolonien zeigen eine feine Granulierung, die vom Rande nach der Mitte zu zunimmt. Im Zentrum zeigt sich bei seitlicher Beleuchtung unter der Lupe ebenfalls die schon mehrfach erwähnte spitze Erhebung.

Auf Löfflerserum erfolgt gutes Wachstum. Die Kolonien haben dieselbe Farbe wie der Nährboden. Verflüssigung tritt nicht ein.

Auf Mannitlackmusagar Wachstum ohne Farbenumschlag.

Milch wird nicht verändert.

Fleischbrühe bleibt klar, ohne Oberflächenhäutchen. Am Boden sammelt sich ein feinflockiges Sediment.

Lackmusmolke ist nach 24 Stunden unverändert, nach 8 Tagen tritt eine Spur Rötung auf.

In Agarstichkultur und Traubenzuckeragarstichkultur erfolgt Wachstum ohne Gasbildung.

Auf Gelatineplatten und im Gelatinestich erfolgt kein Wachstum.

Auf Endo zeigt sich ebenfalls kein Wachstum.

Auf Mannitlackmusagar erfolgt nach 24 Stunden feines Wachstum ohne Farbenumschlag. Nach 48 Stunden zeigen die Kolonien eine ganz geringe Spur Rötung.

Barsikow-Milchzucker und Barsikow-Traubenzuckerlösung sind nach 24 Stunden unverändert. Nach mehreren Tagen tritt auch hier eine Spur Rötung auf.

F 240 ist mikroskopisch ein ebenfalls unbewegliches kleines Stäbchen, das sich nach Gram färbt. Die Mehrzahl dieser Stäbchen ist etwa 3mal so lang als breit, es gibt erheblich kürzere, fast ovale, Kokken ähnliche Formen und größere keulenartige Vertreter. Auch hier läßt sich im einzelnen Stäbchen fast immer in der Mitte eine Lücke nachweisen, die die Gramsche Färbung nicht festhält, während die abgerundeten Endstücke intensiv sich färben. Die Stäbchen liegen häufig Diphtheriebazillen ähnlich zu vier bis fünf parallel, zum Teil überkreuzt, auch fingerförmig gestellt, zum Teil zu zweien hintereinander.

F 250.

Im Frühjahr 1916 übersandte mir Herr Prof. Petruschky noch einen weiteren Stamm, der aus Sputum eines fleckfieberkranken russischen Kriegsgefangenen in Hammerstein stammte. Dieser Stamm zeigte im Aussehen der Kolonie ein etwas abweichendes Verhalten. Die Kolonien auf Agar usw. sind sehr klein und erscheinen bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung durchscheinend und gleichmäßig fein granuliert. Die spitze Erhebung im Zentrum, die die bisher beschriebenen Stämme aufweisen, kann man nicht erkennen.

Fleischbrühe wird zunächst getrübt, nach einigen Tagen wird sie aber unter Bildung eines feinflockigen Niederschlages wieder klar.

Auf den übrigen Nährböden erfolgte ein den bisher beschriebenen Stämmen ganz analoges Wachstum, d. h. die verschiedenen Zuckerarten werden nicht vergoren, und keine Säure gebildet. Auf Endo- und Gelatineplatten erfolgt kein Wachstum.

Mikroskopisch ähnelt der Stamm sehr den im vorhergehenden beschriebenen. Es sind sehr kurze Stäbchen mit abgerundeten Ecken, die sich an den Enden intensiver als in der Mitte färben und also auch

die Lücke aufweisen. Das Stäbchen ist ebenfalls grampositiv und unbeweglich. Eine nennenswerte Keulenbildung konnte ich bis jetzt bei diesem Stamm nicht finden. Beim Verreiben in Flüssigkeit zeigt auch dieser Stamm eine sofortige deutliche Krümelung.

Der als Verunreinigung unbekannter Herkunft im Stamm 143 aufgetretene als Pseudo-F bezeichnete Stamm zeigt auf Agar etwas größere Kolonien als F 1, die aber immerhin noch sehr klein sind. Die Farbe erscheint etwas gelblich. Die einzelne Kolonie sieht unter dem Mikroskop, bei schwacher Vergrößerung betrachtet, ebenfalls rund und granuliert aus, die dunkelste Partie ist in der Mitte, nach dem Rande zu wird die Kolonie durchscheinender und ist scharf begrenzt.

Auf Löfflerserum erfolgt sehr gutes Wachstum von ausgesprochen zitronengelber Farbe, die deutlich von der des Nährbodens differiert (im Gegensatz zu F 1). Das Serum wird nicht verflüssigt.

Auf Mannitlackmusagar gutes Wachstum ohne Veränderung des Nährbodens.

Lackmusmolke wird nicht verändert. Kein Oberflächenhäutchen, keine Trübung, kein Farbenumschlag, Wachstum nur als Sediment am Boden des Röhrchens.

Milch wird nicht verändert.

In Agarstichkultur Wachstum längs des ganzen Impfstiches.

Im Gelatinestich und auf Gelatineplatten spärliches Wachstum bei Zimmertemperatur.

Im Traubenzuckeragarstich ebenfalls Wachstum längs des ganzen Impfstiches ohne Gasbildung.

Auf Endonährböden gutes Wachstum ohne Rötung des Substrates.

Auf Lackmusmilchzuckeragar gutes Wachstum ohne Farbenumschlag.

Auf Dieudonné-Blutalkaliagar kein Wachstum.

Barsikow-Traubenzucker- und Barsikow-Milchzuckernährboden werden nicht verändert.

Das vielleicht aus dem Agar stammende ebenfalls grampositive Stäbchen zeigte mikroskopisch große Ähnlichkeit mit F 1. Die Keulenformen sind sehr stark ausgeprägt. Häufig endständige Anschwellungen an beiden Enden mit einer weniger intensiv gefärbten und schmaleren Partie in der Mitte. Die Lagerung ist der der Diphtheriebazillen noch ähnlicher. Beweglichkeit ist nicht vorhanden. Durch die Neisser- und die Ginssche Färbung lassen sich in den Stäbchen Polkörperchen ähnliche Gebilde nachweisen, teils endständige, teils 4 oder 5 durch das Stäbchen verteilt. Die Färbung der Körperchen ist nicht ganz so intensiv wie beim Diphtheriebacillus, und die Körnchen selbst sind etwas größer.

B. Kokkenarten.

F 10a.

Dieser Stamm bildet sehr kleine Kolonien auf Agar. Sie sind nach 24 Stunden überaus fein und durchscheinend und überziehen wie ein leichter Schleier die Agaroberfläche da, wo sie dicht beisammen stehen und ineinander überfließen. Die einzelne Kolonie ist nach etwa 48 Stunden mit bloßem Auge deutlich zu erkennen, etwa ein viertel Stecknadelkopf groß. Sie ist sehr durchscheinend, rund, zeigt bei schwacher Mikroskopvergrößerung eine ganz feine Granulierung und ist scharf begrenzt.

Auf Löfflerserum ist das Wachstum gut, jedoch nur bei äußerst genauem Hinschauen zu bemerken, da sich die feinen durchscheinenden Kolonien zunächst fast nicht vom Nährboden abheben. Im Kondenswasser des Serumschrägröhrchens erfolgt sehr üppiges Wachstum in Form von weißen Flöckchen, die sich am Boden absetzen. Verflüssigung des Nährbodens tritt nicht ein.

Das Wachstum auf Mannitlackmusagar gleicht dem auf gewöhnlichem Agar, es ist vielleicht eine Spur geringer, der Nährboden wird nicht verändert.

Lackmusmolke wird deutlich gerötet. Es bildet sich kein Oberflächenhäutchen, dagegen ein reiner Niederschlag.

Fleischbrühe wird zunächst getrübt, später wird sie wieder klar. Es ist kein Oberflächenhäutchen vorhanden, dagegen ein Niederschlag.

Milch wird zur Gerinnung gebracht.

In Agarstichkultur und Traubenzuckeragarstichkultur erfolgt Wachstum längs des ganzen Impfstiches. Gasbildung in letzterem tritt nicht ein.

Auf Gelatineplatten und im Gelatinestich erfolgt bei Zimmertemperatur kein Wachstum.

Auf Endoplatten zeigt sich gutes Wachstum mit Rotfärbung der Kolonien und des Nährbodens in der Umgebung derselben.

Auf Lackmusmilchzuckeragar erfolgt gutes Wachstum und deutliche Rotfärbung.

Barsikow-Milchzucker- und Barsikow-Traubenzuckernährböden werden gerötet.

Mikroskopisch erweist sich F 10a trotz seines Streptokokken ähnlichen Wachstums als sehr kleiner, in traubenförmigen Gruppen liegender, grampositiver Coccus.

F 10b.

Dieser Stamm wächst auf Agar in etwas gröberen Kolonien als F 10a.

Auf Löfflerserum wachsen die Kolonien ebenfalls in der Nährbodenfarbe.

Auf Mannitlackmusagar zeigt sich feines Wachstum ohne Veränderung des Nährbodens.

In Lackmusmolke zeigt sich nach 24 Stunden nur eine Spur Rötung.

Fleischbrühe wird getrübt, es bildet sich ein reichlicher Niederschlag, dagegen kein Oberflächenhäutchen.

Milch wird nicht verändert.

Auf Gelatine erfolgt Wachstum bei Zimmertemperatur. Verflüssigung tritt nicht ein.

Auf Endo ebenso wie auf Lackmusmilchzucker wächst der Stamm in kleinen, fast farblosen Kolonien, die erst vom 3. Tage an eine Spur Rötung zeigten.

Barsikow-Milchzucker- und Barsikow-Traubenzuckernährböden werden nicht verändert.

Im mikroskopischen Bild erweist sich dieser Stamm als ein mittelgroßer Diplococcus, der eine gewisse Ähnlichkeit in der Form mit dem Gonococcus hat, den er nur durch Größe etwas übertrifft. Bisweilen, namentlich in jungen Kulturen, liegen die beiden Hälften des Diplococcus so nahe beisammen, daß ein einzelner runder Coccus vorgetäuscht wird.

F 202

bildet auf Agar ebenfalls sehr kleine, feine, durchscheinende, runde Kolonien, die nach 24 Stunden nur mit Mühe mit dem bloßen Auge zu erkennen sind. Bei durchfallendem Lichte zeigen die jungen Kolonien da, wo sie eng beisammen stehen, einen leicht bläulichen Schein. Bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung zeigt sich die einzelne Kolonie scharf umrandet und ganz fein granuliert.

Auf Löfflerserum wächst 202 gut, die Kolonien haben dieselbe Farbe wie der Nährboden. Verflüssigung tritt nicht ein.

Wachstum auf Mannitlackmusagar wie auf gewöhnlichem Agar, vielleicht etwas weniger gut. Ein Farbenumschlag tritt nicht ein.

Lackmusmolke ist nach 24 Stunden leicht gerötet, es bildet sich ein sehr feines Sediment, aber kein Oberflächenhäutchen. Trübung tritt nicht ein.

Fleischbrühe bleibt klar, ohne Oberflächenhäutchen, mit feinem Bodensatz.

Milch wird nicht verändert.

In Agarstichkultur und Traubenzuckeragarstichkultur erfolgt Wachstum längs des ganzen Impfstiches ohne Gasbildung.



In Gelatinestichkultur und auf Gelatineplatten erfolgt bei Zimmertemperatur Wachstum.

Auf Endonährböden zeigt sich ebenfalls Wachstum unter langsamer Rötung der Kolonien.

Auf Lackmusmilchzuckeragar erfolgt mittelmäßiges Wachstum, zunächst ohne Veränderung des Nährbodens, nach etwa 48 Stunden beginnt eine leichte Rötung der Kolonien und ihrer Umgebung sich auszubilden, die sich langsam verstärkt.

Barsikow-Traubenzuckerlösung wird nicht verändert.

Barsikow-Milchzuckerlösung ist nach 24 Stunden ebenfalls unverändert. Später zeigt sich etwas Rötung.

Im mikroskopischen Bild sieht man einen mittelgroßen grampositiven Diplococcus.

F 218

zeigt auf Agar gutes Wachstum. Die Kolonien sind klein, rund, scharf begrenzt und durchscheinend. Bei schwacher mikroskopischer Vergrößerung zeigen sie eine feine Granulierung.

Auf Löfflerserum erfolgt gutes Wachstum. Die Kolonien zeigen genau die Nährbodenfarbe. Verflüssigung tritt nicht ein.

Auf Mannitlackmusagar Wachstum ohne Farbenumschlag.

Lackmusmolke ist nach 24 Stunden unverändert. Sie bleibt klar, ohne Oberflächenhäutchen, mit feinem Sediment am Boden.

Fleischbrühe wird etwas getrübt. Es bildet sich ein feiner Bodensatz, dagegen kein Oberflächenhäutchen.

Milch wird nicht verändert.

In Agarstichkultur und Traubenzuckeragarstichkultur erfolgt Wachstum ohne Gasbildung.

In Gelatinestichkultur Wachstum längs des ganzen Impfstiches.

Auf Gelatineplatten ebenfalls Wachstum. Verflüssigung tritt nicht ein.

Auf Endo erfolgt Wachstum unter leichter Rotfärbung.

Auf Lackmusmilchzuckeragar erfolgt ebenfalls Wachstum, jedoch ohne deutlichen Farbenumschlag.

Barsikow-Traubenzucker- und Barsikow-Milchzuckernährböden werden zunächst nicht verändert. Nach 8 Tagen zeigt sich eine Spur Rötung.

Mikroskopisch erweist sich dieser Stamm als mittelgroßer grampositiver Diplococcus.



C. Bazillen von gröberem Typus.

F 237

bildet auf Agar sehr feine durchsichtige, runde Kolonien, die nur sehr schwer zu sehen sind. Die Kolonien sind rund und sehen aus wie äußerst feine Kondenswassertröpfchen. Nach 3 Tagen kann man bei genauerem Hinsehen die winzigen durchsichtigen Kolonien eben sehen.

Auf Löfflerserum gutes Wachstum in feinen durchsichtigen Kolon en. die man auf dem Substrat nur mit Mühe wahrnehmen kann. Keine Verflüssigung.

Auf Mannitlackmusagar ebenfalls feines Wachstum ohne Farbenumschlag.

Milch wird nicht verändert.

In Fleischbrühe wird kein Wachstum sichtbar.

Lackmusmolke ist nach 24 Stunden unverändert, später wird sie etwas gerötet. Wachstum ist nicht sichtbar, weder als Oberflächenhäutchen noch als Bodensatz.

In Agarstichkultur sehr feines Wachstum längs des ganzen Impfstiches.

In Traubenzuckeragarstich ebenfalls Wachstum ohne Gasbildung.

Auf Gelatineplatten erfolgt Wachstum.

Auf Endo zeigt sich Wachstum mit ganz leichter Rötung (fast farblos).

Auf Lackmusmilchzuckeragar erfolgte feines Wachstum ohne Farbenumschlag.

Barsikow-Milchzucker- und Barsikow-Traubenzuckernährböden werden nicht verändert.

Das grampositive, unbewegliche Stäbchen weicht seinem mikroskopischen Bilde nach erheblich von den anderen bisher beschriebenen Stäbchen ab. Es ist größer als die anderen (fast so groß wie ein Milzbrandstäbchen), plump, zum Teil leicht gekrümmt und zeigt abgerundete Ecken. In mehrtägigen Kulturen treten fadenartige Gebilde auf.

Die beiden folgenden ebenfalls von Petruschky gezüchteten Stämme unterscheiden sich schon makroskopisch im Aussehen der Kolonien ganz erheblich von den bisher beschriebenen. Aus Hautstückchen der Leiche F 134 wurden außer den bereits beschriebenen feinen Stäbchenkolonien überaus reichlich dicke, schleimig weißliche, spermaähnliche Kolonien gezüchtet, die sich bei der weiteren Differenzierung als identisch herausstellten mit den, aus Bronchialschleim derselben Leichen und aus einigen Sputumproben gewonnenen Kulturen.

Es handelt sich um einen Kapselbacillus, der auf den verschiedenen Nährböden folgendes Verhalten zeigte.

Im Agarschrägröhrchen zeigte er nach einigen Stunden sehr üppiges Wachstum. Die einzelnen sehr schleimigen, fadenziehenden, weißlichen, durchscheinenden Kolonien fließen zusammen. Nach 12 Stunden ist der obere Teil des schleimigen Belages nach unten abgeflossen und sammelt sich in der Reagenzglaskuppe an, während immer neue schleimige Massen auf dem Agar nachwachsen. Versucht man abzuimpfen, so kann man mit der Öse deutlich bis zu 2 cm lange Fäden ziehen.

Auf Löfflerserum erfolgt sehr üppiges Wachstum wie oben. Das erstarrte Serum wird nicht verflüssigt.

Auf Mannitlackmusagarschrägröhrchen etwas geringeres Wachstum, es sammeln sich keine Schleimmassen in der Reagenzglaskuppe an. Nach 24 Stunden zeigt sich keine Rötung.

Auf Gelatine erfolgt Wachstum ohne Verflüssigung.

Lackmusmolke wird ganz leicht gerötet, es bildet sich ein schleimiges Oberflächenhäutchen und ein schleimiger Bodensatz.

Fleischbrühe wird nicht getrübt. Es bildet sich ebenfalls ein schleimiges Oberflächenhäutchen und ein schleimiger Bodensatz.

Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht.

In Agar- und Gelatinestichkultur zeigt er die typische Nagelform, der Nagelkopf ist infolge der stark flüssigen Konsistenz der Schleimmassen leicht abgeflacht.

Stichkultur in Milchzuckerneutralrotagar ergibt ebenfalls Nagelform mit flach gewölbten Köpfchen. Gas wird fast nicht gebildet. Hier und da tritt einmal ein Gasbläschen in den Neutralrotkulturen auf. Der Farbstoff bleibt unverändert.

Auf Endonährböden zeigt er gutes Wachstum. Die stark schleimigen Kolonien sind nach 12 Stunden leicht gerötet, nach 24 Stunden etwas mehr, jedoch nicht vollständig rot.

Auf Lackmusmilchzuckeragar ebenfalls gutes Wachstum, ohne Rötung des Substrates.

Auf stark alkalischem Agar (Choleranährböden) fast kein Wachstum mehr.

Auf Dieudonné-Blutalkaliagar trotz mehrmaligen Überimpfens überhaupt kein Wachstum.

Indolbildung in Peptonröhrchen ist nicht vorhanden.

Auf Kartoffeln erfolgt hellgraues, durchsichtiges Wachstum.



Die einzelnen Kolonien zeigen bei schwacher Vergrößerung eine feine, graubräunliche Körnelung, die im Zentrum am stärksten ist, nach dem Rande zu abnimmt. Die Oberfläche ist glatt.

Mikroskopisch sieht man im gefärbten Präparat kleine Diplobazillen von wechselnder Größe. Die meisten sind etwa 2 bis 3mal so lang als breit, es finden sich aber dabei sehr häufig Formen, die Doppelkokken sehr ähnlich sehen, bei denen also der Längsdurchmesser gleich dem Querdurchmesser ist. Mit den gewöhnlichen Anilinfärbmethoden ließen sich ab und zu einmal die Schleimkapseln um die Bakterien herum darstellen. Nach längerem Züchten auf künstlichen Nährböden ist dies nicht mehr der Fall. Im Tuschepräparat lassen sich die einzelnen Bakterien samt den Hüllen gut darstellen. Die schleimigen Hüllen sind jederseits etwa 3mal so breit, wie der eigentliche leicht färbbare Teil der Bakterien. Die Bakterien sind gramnegativ. Im hängenden Tropfen zeigen sie sich als unbeweglich, mit schwacher Molekularbewegung. Geißeln ließen sich nicht nachweisen. Die Bazillen werden beim Färben vom Objektträger leicht abgespült, da die schleimigen Massen scheinbar nur schlecht am Glase antrocknen. Durch ganz langsames Antrocknenlassen (eventuell von einem Tag zum anderen liegen lassen) haften sie schließlich fest am Objektträger.

Mangels scharfer Unterschiede zwischen den einzelnen Vertretern der Schleimkapselbazillen ist es nicht ganz leicht, ihn einzureihen, doch sprechen die im vorhergehenden geschilderten Eigenschaften: weißlich durchsichtiges, fadenziehendes Wachstum, Nagelform mit leicht abgeflachtem Kopf in Stichkulturen, Abfließen in die Reagenzglaskuppe, hellgraues, durchsichtiges Wachstum auf Kartoffeln, Nichtkoagulieren der Milch, keine oder nur sehr spärliche Gasbildung in Zuckeragar, keine oder nur geringe Säurebildung aus Milchzucker und schließlich die Wachstumsbehinderung durch einen stärkeren Alkalizusatz (Choleranährböden) dafür, daß es sich um einen Bacillus handelt, der in die von Wilde[1] als Typus II der Schleimkapselbazillen bezeichnete Gruppe der Sklerombazillen gehört und mit dem von Kruse in Flügges Mikroorganismen beschriebenen Ozaenabazillen (B. capsulatus mucosus Fasching, Bac. mucosus ozaena Abel) identisch sein dürfte. Den Kulturen haftet auch ein unangenehm fauliger Geruch an, wenn er auch nicht sehr ausgesprochen ist.

D. Streptothrixbefunde.

In einigen Fällen zeigte sich die mit Lungensputum Fleckfieberkranker beschickte Agarplatte reichlich mit einzelnen Kolonien besetzt,

[1] Dissertation, *Centralblatt* 96. Abt. 1. Bd. XX. S. 681.



mit einem intensiven Geruch, der etwa an Schimmel oder an verpilzte Wohnungen erinnerte. Diese Kolonien erwiesen sich bei näherer Untersuchung als eine Streptothrixart (Trichomycet). Eine aus Sputum F 4 gewonnene Reinkultur zeigte folgende Wachstumseigenschaften.

Auf Agar zeigten sich nach 24 bis 36 Stunden kleine, zunächst rundliche Knötchen, die sehr fest am Nährboden haften und sich nur mit Mühe abreißen lassen, die Adhärenz wächst mit dem Alter der Kolonie. Nach einigen Tagen zeigen sie ein Knopf oder Sandkörnchen ähnliches hervorstehendes Zentrum, während sich die Peripherie nur wenig über den Nährboden erhebt. Bei auffallendem Lichte erscheint die ganze Kolonie zunächst weißlich, später bräunlich, etwas dunkler als der Agarnährboden. Bei durchscheinendem Lichte kann man bei älteren Kolonien das braune Zentrum deutlich von der helleren Peripherie, die mehr graugelb erscheint, unterscheiden. Der Übergang ist nicht allmählich, sondern scharf begrenzt. Liegen die Kolonien dagegen einzeln, so wird das hervorgewölbte Zentrum größer (3 bis 4 mm) und zeigt dann nicht selten in der Mitte eine nabelförmige Einziehung oder Delle, die ihr unter Umständen eine gewisse Ähnlichkeit mit einer Knospe gibt. Auf älteren Agarkolonien, etwa von der 3. Woche ab, bildet sich langsam ein kreidiger Belag aus, zunächst auf dem Zentrum, dann etwa 1 bis 2 mm von der Zentralpartie, in Ringform das Zentrum umgebend, etwa 1 mm breit. Die Zwischenpartie bleibt frei, dann wieder ein freier Ring, dann eventuell, wenn die Kolonie groß genug ist, noch ein zweiter kreidiger Ring. Der kreidige Belag ist bröcklig und läßt sich abheben. Im großen und ganzen ist er auf dem Agar nicht so reichlich ausgebildet wie auf einigen anderen Nährböden.

Auf Mannitlackmusagar sehr gutes Wachstum, die zentralen hervortretenden Partien sind viel breiter, sie wachsen rascher zusammen und geben ein Bild, das einem Mittelgebirgsrelief nicht unähnlich sieht. Schon nach einigen Tagen bildet sich der oben beschriebene weiße kreidige Belag sehr reichlich. Hebt man ihn mit einer Öse ab, so zeigt die ebenfalls zäh am Nährboden haftende Kolonie ein grünes kappenartiges Aussehen bei auffallendem, ein schwarzes bei durchfallendem Lichte. Der Nährboden wird zunächst nicht verändert. Nur bei alten Kulturen weicht die ursprünglich blaue Farbe einer graugrünlichen.

Auf Löfflerserum sehr gutes Wachstum, genau wie vorher, nur von graubräunlicher Farbe und fast ohne kreidigen Belag. Die einzelnen Kolonien sinken nach 2 bis 3 Tagen unter das Nährbodenniveau ein und sind von einer bräunlichen Flüssigkeit umgeben. Schließlich wird der ganze Nährboden verflüssigt. Im Löfflerserumschrägröhrchen gleitet

der runzlige, gelbbräunliche, zähe Pilzbelag schließlich in die Reagenzglaskuppe herab, und das flüssig und braun gewordene Serum sammelt sich ebenfalls unten an.

Auf Gelatine ganz ähnliches Wachstum wie auf Serum, nur etwas kleinere Kolonien. Die Gelatine wird ebenfalls verflüssigt und nimmt eine etwas dunklere bräunlichere Färbung an.

Lackmusmolke wird zunächst kaum merklich gerötet, nach einigen Tagen schlägt die Farbe wieder um und wird nun deutlich blau. Es tritt keinerlei diffuse Trübung ein, sondern die Kolonien wachsen in der Flüssigkeit als kleine, vollständig kugelförmige, einzelne Gebilde von 2 bis 3 mm Durchmesser. Auf der Oberfläche der Lackmusmolke, namentlich am Glasrande, entwickeln sich ebenfalls einzelne Kolonien, deren Aussehen genau dem auf festen Nährböden gleicht. D. h., es läßt sich eine deutlich erhabene zentrale Partie und eine mehr flache peripherere unterscheiden. Diese auf der Oberfläche schwimmenden Kolonien zeigen auch bald den weißen, kreidigen Belag.

In Fleischbrühe zeigt sich unter leichter Bräunung ganz analoges Wachstum wie in Lackmusmolke: Schwimmende Oberflächenkolonien mit kreidigem Belag, die sich dadurch, daß immer neue entstehen, schließlich zu einem zusammenhängenden festen Oberflächenhäutchen entwickeln, und kugelförmige, sehr durchscheinende Kolonien am Boden des Gefäßes. Die schwimmenden Oberflächenkolonien bilden sich im allgemeinen etwas später aus als die kugelförmigen untergetauchten. Eine diffuse Trübung der Fleischbrühe tritt nicht ein.

Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht, dagegen tritt in der Milch nach etwa 2 bis 5 Tagen eine deutliche Gelbfärbung ein, die unter langsamem Durchsichtigwerden der Milch (Peptonisierung) schließlich ins Bräunliche übergeht. Nach etwa 14 Tagen sieht die Milchkultur etwa so aus, wie eine 14tägige Fleischbrühekultur. Man kann dann, da die Milch nun durchsichtig geworden ist, ein ganz analoges Wachstum der einzelnen Kolonien erkennen, wie in Fleischbrühe, also oberflächlich schwimmende, flachere, plankonvexe, mit kreidigem Belag und am Boden sich sammelnde, kugelrunde Kolonien.

In Agarstichkultur flach gefaltetes und gerunzeltes Oberflächenwachstum mit weißem Belag. Kein Wachstum in der Tiefe, keine Verflüssigung.

In Gelatinestichkultur flaches, gefaltetes Wachstum über die ganze Oberfläche. Gleichmäßig nach unten fortschreitende Verflüssigung. Die verflüssigte Gelatine zeigt dabei eine etwas bräunlichere Färbung als die unverflüssigte.

In Neutralrotagarstichkultur flaches, gefaltetes Wachstum nur an der Oberfläche ohne Veränderung des Nährbodens.

Auf Endonährböden zeigt sich etwas geringeres, aber doch noch gutes Wachstum. Die Kolonien zeigen zunächst eine leicht rosarote Farbe. Später blaßt die Verfärbung wieder ab, und der Nährboden zeigt sein gewöhnliches Aussehen. Die einzelne Kolonie besteht wieder aus einer rundlichen, zentralen Partie mit weißem, kreidigem Belag nach etwa einer Woche, und aus einer peripheren, grauen, flacheren, 1 bis 2 mm breiten Umgrenzung.

Auf Lackmusmilchzuckeragar sehr gutes Wachstum, ähnlich wie auf Mannitlackmusagar, ohne Farbenänderung, abgesehen von einem leicht graugrünlichen Ton der einzelnen Kolonien.

Das Wachstum auf stark alkalischem Agar (Choleranährböden) entspricht ungefähr dem auf gewöhnlichem Agar, es ist vielleicht etwas geringer.

Auf Dieudonnéschem Blutalkaliagar erfolgte trotz mehrmaligen Überimpfens kein Wachstum.

Auf Kartoffeln zeigte sich sehr gutes Wachstum, auch hier läßt sich sehr deutlich der Unterschied zwischen den erhabenen zentralen Partien und dem flacheren peripheren Rand unterscheiden. Der kreidige Belag stellt sich hier schon früh ein, etwa am 2. bis 3. Tage. Die Kartoffel färbt sich in der Umgebung der Kolonie braun.

In Galle erfolgt ebenfalls Wachstum in ganz analoger Weise, wie in den übrigen Flüssigkeiten. Also flache Oberflächenkolonien mit kreidigem Belage und untergetauchte durchsichtige kleine Kugeln.

Das Wachstum auf allen diesen Nährböden erfolgte auch bei Zimmertemperatur (etwa 20 Grad), wenn auch etwas langsamer.

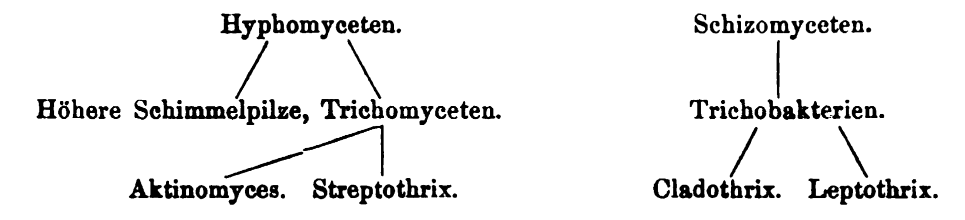
Versuche, den Pilz anaerob zu züchten, mißlangen.

Die im folgenden geschilderten Pilzfäden und Sporen färben sich leicht nach Gram, dagegen erweisen sie sich nach der Ziehlschen Karbolfuchsinfärbung (Tuberkelbazillenfärbung) nicht als säurefest.

Der grampositive Pilz zeigt im mikroskopischen Bild den für die Streptothrixarten charakteristischen Befund. Man sieht die einzelnen welligen, nicht doppelt konturierten, haarfeinen Pilzfäden von wechselnder Länge mit echter Verzweigung. Diese verzweigten Fäden bilden ein echtes Mycelium und stellen denjenigen Teil der Kolonie dar, der auf festem Nährboden so stark haftet und sich nur mit Mühe, und dann nur unter Mitnahme eines Teiles des Substrates vom Nährboden entfernen läßt. Die einzelnen Verzweigungen schließen einen Winkel von 70 bis 90 Grad ein. Es sind demnach also echte Verzweigungen, aber



unechte Dichotomien. Eine keulenförmige Auftreibung der Fadenglieder, wie sie sich z. B. bei den degenerativen Vorgängen an den Endgliedern des Aktinomyces zeigt, wurde nirgends nachgewiesen. Scheidewände, wie z. B. bei den Schimmelpilzen, sind nirgends zu sehen. Im hängenden Tropfen erweisen sich die Fäden als unbeweglich. Außer den längeren Pilzfäden zeigen sich, namentlich wenn die Kultur etwas älter ist, in reichlicher Menge die durch Fragmentation und Segmentation entstandenen Bakterien und Kokken ähnlichen Gebilde, streift man mit der Öse z. B. leicht über den kreidigen Belag einer Kultur auf festen Nährböden, so erhält man nur die runden, durch regelmäßige Segmentation aus den Lufthyphen entstandenen Gebilde, die von den einzelnen Autoren verschieden als Sporen, Keimzellen und Konidien bezeichnet werden. Entsprechend ihrer Entstehungsart bilden sie längere oder kürzere Ketten und sehen so den Streptokokken bisweilen sehr ähnlich. Da aus diesen Gebilden wieder neue Kolonien mit echtem Pilzmycel entstehen, rechnet Sandoval-Lachner die Streptothrixarten zu den Hyphomyceten, von denen sie sich dann durch eine Art primitiverer Fruktifikation und durch die haarfeinen Fadenformen unterscheiden. Petruschky (in Kolle-Wassermann, Trichomyceten) gibt den Pilzen, die er der haarfeinen Struktur wegen als Trichomyceten bezeichnet, folgende Stellung im System:



Charakteristisch für den im vorhergehenden beschriebenen Stamm als Streptothrixart ist das Fehlen von keulenförmigen Fadenendgliedern (zum Unterschied von Aktinomyces) und die echte Verzweigung und welliges Wachstum (zum Unterschied von Leptothrix und Cladothrix).

Unter den zum Teil wenig genau beschriebenen Streptothrixarten unterscheidet sich die geschilderte, um nur einige Merkmale anzugeben, z. B.

Von der Streptothrix Eppinger durch Verflüssigung der Gelatine.
,, ,, ,, aurantiaca durch Verflüssigung der Gelatine.
,, ,, ,, capreae Silberschmidt durch Verflüssigung der Gelatine.
,, ,, ,, Hoffman durch Wachstum auf Gelatine.



Von der Streptothrix violacea durch Mangel an Farbstoffbildung.
" " " carnea durch Mangel an Farbstoffbildung und Verflüssigung der Gelatine.
" " " rubra durch Mangel an Farbstoffbildung.
" " " chromogena durch Mangel an Öltröpfchen auf dem kreidigen und geringere Bräunung des Substrates.
" " " albidoflava durch reichliche Luftfädenbildung.
" " " invulnerabilis durch mangelndes anaerobes Wachstum.
" " " alba durch Peptonisieren der Milch.
" " " liquefaciens durch leichte Kulturmöglichkeit.
" " " Madurae durch Wachstum auf Kartoffeln und Verflüssigung der Gelatine.
" " " Sabrazès-Rivière, Bordeaux, durch Peptonisieren der Milch.
" " " Krause, Hamburg, durch Wachstum auf Kartoffel und Gelatine.
" " " Gedanensis I Scheele-Petruschky durch Peptonisieren der Milch.
" " " Gedanensis II Petruschky durch Peptonisieren der Milch.
" " " Lathridii Petruschky durch Peptonisieren der Milch.
" " " japonica Aoyama Miyamoto durch Wachstum auf Gelatine und Peptonisierung der Milch.
" " " Pottien durch Peptonisierung der Milch und Festhalten der Gramfärbung.
" " " Neschczadimenko, Kiew, durch aerobes Wachstum.
" " " Caminiti, Neapel, durch mangelnde Farbstoffbildung und durch mangelnde Farbstoffvariation.
" " " coelicolor, Müller, Kiel, durch Bildung eines kreidigen Belages auf fast allen Nährböden und Fehlen der Farbstoffbildung auf Kartoffeln.

Von den von Schürmann, Düsseldorf, beschriebenen, aus Kiel stammenden 5 Streptothrixstämmen unterscheidet sie sich ebenfalls, und zwar:

Von der Streptothrix weiß durch Nichtgerinnen der Milch und Blaufärbung der Lackmusmolke.





Von der Streptothrix 78 durch kreidiges Wachstum auf Kartoffeln und Verflüssigung von Löfflerserum.
„ „ „ 1106 durch mangelnde Milchgerinnung.
„ „ „ 1168 durch blasse Kolonien auf Endonährböden und Verflüssigung von Löfflerserum.
„ „ „ 294 durch sehr gutes Wachstum auf Kartoffeln und Verflüssigung von Löfflerserum.
„ „ „ pyogenes Chiarolanza durch ausschließlich aerobes Wachstum und Fehlen von Pigmentbildung auf Kartoffeln, identisch mit Str. Caminiti.

Die rein anaerob wachsenden Streptothrixarten werden gar nicht erst aufgezählt, da sich der geschilderte Stamm durch rein aerobes Wachstum auszeichnet.

Wie nun aus allem bisher Gesagten hervorgeht, ist es mir nicht gelungen, in der mir vorliegenden Literatur einen dem beschriebenen gleichen Stamm zu finden, und ich vermute daher, daß es sich hierbei um eine seltenere oder doch wenigstens bei uns nicht häufige Infektion der Lungen handelt, die mit der Bezeichnung Streptothrix captivi Tuchel den bisher bekannten Stämmen angereiht werden möge.

Zusammenfassend läßt sich über die mir von Herrn Prof. Dr. Petruschky überlassenen Kulturen, soweit sie mit den von anderen Autoren beschriebenen eine gewisse Ähnlichkeit zeigen, folgendes sagen.

Allen unter A. aufgeführten Bazillenstämmen des kleinen Typus ist das äußerst feine Wachstum in winzigen Kolonien auf allen Nährböden gemeinsam. Jetzt, nach etwa einem Jahre, kann man die frisch überimpften Kolonien bei genauem Hinsehen schon nach 24 Stunden erkennen, da sich die Kulturen an die künstlichen Nährböden gewöhnt haben und nun besser wachsen. (Etwa analog den Meningokokken.) Die frisch gezüchteten Stämme dagegen waren erst etwa am 3. Tage deutlich erkennbar. Petruschky verglich damals in seiner vorläufigen Mitteilung die Platten, auf denen die Sputa usw. ausgestrichen waren, mit dem Sternenhimmel, indem er die hier beschriebenen „allerkleinsten massenhaft vorhandenen Kolonien den Sternen der Milchstraße“ verglich, „zwischen denen hier und da ein Sternchen erheblicherer Größe zu beobachten ist“. (Kolonien anderer Mikroorganismen.)

Diese unter A aufgeführten Bazillenstämme haben nun alle noch eine besondere Eigentümlichkeit, auf die im vorhergehenden schon hingewiesen ist. Betrachtet man eine etwa 3 Tage alte Kultur mit feiner Lupe unter seitlicher Beleuchtung, so sieht man, daß die einzelne, an und

für sich flache Kolonie vom Rande nach der Mitte zu ganz allmählich ansteigt, um dann plötzlich im Zentrum selbst eine ziemlich steile Spitze zu bilden. (Außer F 250.) Allen diesen Stämmen F 1, 134, 143, 188, 217, 222 und 240 ist ferner das äußerst schlechte, kümmerliche Wachstum in Fleischbrühe gemeinsam. Nach 8 Tagen ist noch kein nennenswerter Niederschlag vorhanden.

Ferner bilden sie alle keine Säure, oder doch nur sehr wenig auf den verschiedenen Zuckernährböden. Mit Ausnahme des Pseudo F wachsen alle diese Stäbchen nicht auf Gelatine bei Zimmertemperatur und nicht auf Endonährböden. Alle diese Stämme sind unbeweglich. Beim Verreiben in Flüssigkeiten krümeln sie, so daß sich eine gleichmäßige Bazillenemulsion nicht herstellen läßt. Nach vorsichtiger Gramscher Färbung (sie sind alle grampositiv) oder besser noch nach Färbung mit Giemsalösung färben sich die Endstücke aller dieser Bazillen intensiv dunkelblau, während das Mittelstück weniger oder fast gar nicht gefärbt ist. Schließlich ist noch die Lagerung aller dieselbe. In dieser Beziehung gleichen sie (abgesehen von ihrer geringen Größe) den Diphtheriebazillen. Sie sind entweder paralell gelagert oder V-förmig gestellt, überkreuzen sich, bilden mehr oder minder stark ausgeprägte Keulenformen und sind in bezug auf die Größe verschieden. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich annehme, daß die Stämme 1, 134, 143, 188, 222 und 240 und vielleicht auch 250 untereinander verwandt sind.

Als kulturell und mikroskopisch völlig gleich sind jedenfalls F 1 und F 217, ferner F 143 und F 240 Typus I, außerdem 188 und 222 und 134 Typus II zu erachten. Untereinander unterscheiden sich die Gruppen lediglich durch ihre etwas verschiedene Größe, und zwar so, daß der Pseudo F-Stamm die größten Individuen zeigt, dann kommt F 1 und F 217, dann 143 und 240, während die Gruppe 134, 188, 222 die kleinsten und kürzesten Individuen darstellen.

Eine Eigentümlichkeit aller dieser Stäbchen habe ich bisher nicht erwähnt. Die 24stündige Agarkultur zeigt im mikroskopischen Bild so kurze Formen, daß zunächst (namentlich bei Gramfärbung) Diplokokken vorgetäuscht werden können. Die Stäbchenform tritt deutlich erst am 2. Tage und dann namentlich bei Giemsafärbung hervor. Am 3. und 4. Tage treten dann die Keulen und Hanteln ähnlichen Degenerationsformen auf.

Tierversuche wurden zwar angestellt, jedoch konnten sie aus gewissen Gründen erst etwa 6 Monate nach Züchtung der Bakterien aus den Fleckfieberkranken vorgenommen werden. Das erzielte negative Resultat ist infolgedessen nicht ohne weiteres als charakteristisches für die



beschriebenen Stämme zu verwerten. Es wurden junge Meerschweinchen von 270 bis 400 g mit je 1 ccm 48stündiger Fleischbrühekultur intraperitoneal geimpft. Das mit dem Stamm 240 geimpfte Tier starb nach 38 Tagen. Das mit dem Stamm 237 geimpfte Tier starb nach 37 Tagen, ohne daß die Sektion einen besonderen Befund ergab. Mikroskopisch und kulturell ließen sich Bazillen weder im Blute noch in den Organen nachweisen.

Vergleicht man nun diese Stäbchen mit denen, die von anderen vorher erwähnten Autoren bei Fleckfieber beschrieben wurden, so ergibt sich eine große Ähnlichkeit mit verschiedenen. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die von jenen Autoren gefundenen und beschriebenen Stäbchen in der Hauptsache aus dem Blute der Patienten gezüchtet wurden, und zwar meistens mittels komplizierter Anreicherungsmethoden (größere Mengen Fleischbrühe usw.), während die Stäbchen Petruschkys sich nur selten im Blute und in einzelnen Organen der Leichen fanden, dagegen intra vitam fast regelmäßig im Auswurf der Fleckfieberkranken, manchmal in Reinkultur, stets in reichlicher Menge und ebenso im Bronchialschleim der Leichen nachzuweisen waren. Daß die von Arnheim in Stade gefundenen Stäbchen mit denen Petruschkys identisch sind, geht aus Arnheims Veröffentlichung in der Deutschen med. Wochenschrift hervor, in der dieser mitteilt, daß Petruschky die von beiden gefundenen Stäbchen für identisch hält (9).

Den Beschreibungen und den Photographien nach, soweit solche den einzelnen Abhandlungen beigefügt waren, läßt sich eine große Ähnlichkeit zwischen diesen Stäbchen und den von Müller und Fuerth gefundenen feststellen. Die Angaben Müllers und Fuerths über das mikroskopische Bild, Aussehen und kulturelle Verhalten der von ihnen gefundenen Bazillen lassen sich in vieler Beziehung fast wörtlich auf die Stäbchen Petruschkys übertragen. Fuerth erwähnt z. B. unter anderem auch die spitze Erhebung im Zentrum der einzelnen Kolonien, dagegen schreibt er an anderer Stelle, daß die einzelne Kolonie am Rande einen schmalen, schwach erhabenen Rand besitze.[1] Darin unterscheiden sich die Kolonien von denjenigen Petruschkys. An einem Stamme Fuerths[2], der mir in liebenswürdiger Weise übersandt wurde, trat diese erhabene Randpartie deutlich hervor. Außerdem zeigt sich als weiterer Unterschied von den westpreußischen Stämmen ein ziemlich üppiges, schleimiges, gelbes Wachstum auf Löfflerserum. Auch die Gestalt der Stäbchen selbst zeigt Abweichungen.

[1] Dies zeigen auch seine der Arbeit beigefügten Photogramme.

[2] Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ in Berlin.



Die von Predtjetschensky beschriebenen Stäbchen waren viel gröber (er nennt sie selbst ziemlich dick) und der ersten Mitteilung nach gramnegativ. Außerdem wuchsen sie unter intensiver Trübung und Bildung eines umfangreichen Niederschlags gut in Fleischbrühe, während die Stäbchen Petruschkys in Fleischbrühe nur sehr kümmerlich gediehen. Abweichend war auch das Verhalten in Milch, die durch die Stäbchen Predtjetschenskys zur Gerinnung gebracht wurde. Auch das üppige Wachstum auf Conradi-Drigalskiagar stimmt nicht mit den Stäbchen Petruschkys überein. Es scheint sich also bei Predtjetschensky um ein anderes Stäbchen gehandelt zu haben. Ob wirklich eine immer wiederkehrende Verunreinigung vorlag, wie Lewin annimmt, die vielleicht bei den Züchtungsversuchen in größeren Mengen Fleischbrühe sich eingestellt haben könnte, mag dahingestellt bleiben, immerhin würde dagegen sprechen, daß Predtjetschensky mehrmals darauf hinweist, daß er die Stäbchen regelmäßig auch im Blutausstrich in wechselnder Menge nachweisen konnte.

Auch Rabinowitsch spricht ausdrücklich von „plumpen" Stäbchen, die für Meerschweinchen pathogen waren, ebenso Morgenroth, der die Kulturen nachprüfte. Diese Stäbchen wachsen auch auf Gelatine, während Petruschkys Stäbchen dies nicht tun. Es scheint sich also auch bei ihm um andere Stäbchen als die hier geprüften gehandelt zu haben, wenngleich eine große Ähnlichkeit vorhanden ist.

Außer diesen Stäbchenbefunden sind nun von verschiedenen anderen Autoren auch ganz andere Stäbchen und Kokken als mutmaßliche Erreger des Fleckfiebers beschrieben worden. Es ist nun schwer, diese in gebührender Weise zu deuten. Über die verschiedenen Kokkenarten, die beschrieben wurden, finden sich nur sehr mangelhafte Angaben betreffs ihres kulturellen Verhaltens, so daß ein Vergleich dieser mit den von Petruschky isolierten nicht möglich ist.

Über die früheren verschiedenartigen Befunde hat Rabinowitsch seinerzeit sein Urteil in folgenden Worten zusammengefaßt und damit meines Erachtens das Richtige getroffen, so daß nicht viel hinzuzufügen bleibt.

„Hallier, Lewaschew, Lubimow und Matschinsky haben einen Mikrococcus als den Flecktyphuserreger bezeichnet. Babes, Thoinot und Calmette, Lewaschew und Benjasch schreiben einem geschwänzten Coccus die ätiologische Bedeutung für den Flecktyphus zu, dabei sind aber die Ansichten der Autoren über den Charakter dieses Gebildes sehr verschieden. Babes, Lewaschew und Benjasch halten es für ein Bacterium, dagegen betrachten es Thoinot und Calmette als ein Protozoon.



Und wenn Lewaschew der Meinung ist, daß die Schwänze Protoplasmafortsätze der Kokken sind, so behauptet Benjasch, daß dieselben bei der Teilung der Kokken aus den Kapseln der letzteren entstehen.

Mott und nachher Lewaschew und Calmette haben auch Spirillen in den Flecktyphuskranken gefunden und diese als spezifisch betrachtet, dabei läßt Calmette diese Spirillen im Blute aus Hefepilzen entstehen.

Dubieff und Bruhl, Curtis und Combemal und Balfour und Porter haben Diplokokken bei den Fleckfieberkranken regelmäßig finden können, die letzteren Autoren wollen aber in 40 unter 46 Fällen von Abdominaltyphus dieselben Diplokokken nachgewiesen haben.

Moreau und Cochez, Cheesmann, Hlava und Afanassjew haben dagegen Stäbchen als die Erreger des Flecktyphus bezeichnet, aber die von den verschiedenen Autoren beschriebenen Stäbchen unterscheiden sich wesentlich voneinander.

Moreau und Cochez haben ein Stäbchen mit abgerundeten Enden beschrieben, welches länger und dicker als der Tuberkelbacillus sein soll, Cheesemann ein ähnliches Stäbchen mit abgerundeten Enden, aber ein kurzes, Hlava dagegen einen Streptobacillus, und endlich beschrieb Afanassjew ein Stäbchen, welches seinen morphologischen und biologischen Eigenschaften nach mit dem Eberthschen Bacillus identisch sein soll.

Diese Buntheit in den Ergebnissen der Untersuchungen der verschiedenen Autoren wird aber nicht befremden können, wenn man die Untersuchungsart miteinander vergleichen wird.

Die größte Zahl der Autoren faßte ihre weitgehenden Schlüsse auf Untersuchungen, die auf vereinzelte Fälle sich bezogen haben, und wenn die einen Autoren ausschließlich die nativen Blutpräparate beobachtet haben, so begnügten sich die anderen mit der Untersuchung derselben im gefärbten Zustande, dabei haben aber die einen das Blut intra vitam, die anderen post mortem zur Untersuchung entnommen, und nicht immer waren die Autoren selbst davon fest überzeugt, daß in den betreffenden Fällen es sich um Flecktyphus gehandelt hat.“

Berücksichtigt man nun noch, daß der größte Teil dieser untereinander verschiedenen Befunde in die ersten Jahrzehnte der bakteriologischen Zeit fällt, oder daß die Kulturen dabei zum Teil auf nicht ganz einwandfreie (jede zufällige Verunreinigung ausschließende) Art gewonnen wurden, ferner, daß zum Teil Mischinfektionen (Dekubitus, Otitis usw.) vorgelegen haben mögen, so kann das verschiedenartige Ergebnis jener Untersuchungen nicht überraschen. Alle diese Befunde nun weichen voneinander und von den westpreußischen Befunden 1915 so wesentlich ab, daß auf



sie nicht näher einzugehen ist, ebensowenig auf die Protozoenbefunde, da die vorliegende Arbeit nur die bakteriellen Befunde vergleichen will.

Im Gegensatz zu diesen verschiedenartigen Ergebnissen haben nun die neueren Untersuchungen bei den verschiedenen Nationen und Epidemien, soweit die mikroskopischen Befunde und die Beschreibungen der kulturellen Eigenschaften verglichen werden können, ein ähnliches Ergebnis gezeitigt. Das heißt, die neueren Autoren haben im Blute, in den Organen und zum Teil im Sputum und Harn Fleckfieberkranker unbewegliche, grampositive kleine Stäbchen gefunden, die zwar in vielen Fällen der Übertragung auf künstlichen Nährböden Schwierigkeiten bereiteten, des öfteren aber doch zu züchten waren und dann ähnliche morphologische und zum Teil auch ähnliche kulturelle Eigenschaften aufwiesen, ohne indessen einander völlig zu gleichen.

Die Frage nun, ob es sich bei diesen Stäbchen um den Erreger des Fleckfiebers handelt, lassen die meisten der hier in Frage kommenden Autoren offen, wenngleich sie fast alle zu der Annahme neigen.

Ob diese Annahme richtig sein kann, oder ob es sich bei diesen Befunden lediglich um Begleitbakterien handelt, das soll an dieser Stelle nicht entschieden werden, da die vorliegende Arbeit nur die bisherigen bakteriellen Befunde sichten und vergleichen soll.



Literaturverzeichnis.

1. Flügge, *Mikroorganismen.*

2. Petruschky, Streptothrix. *Handbuch der pathogenen Mokroorganismen* Kolle u. Wassermann.

3. Neschczadimenko, Kiew, Über eine besondere Streptothrixart. *Centralblatt für Bakteriologie.* Origin. Bd. XLVI. S. 573.

4. Caminiti, Neapel, *Ebenda.* Bd. XLIV. S. 193.

5. Wilde, Dissertation. *Ebenda.* Bd. XX. S. 681.

6. Reiner Müller, Kiel, Eine Diphtheridee und eine Streptothrix. *Ebenda.* Origin. Bd. XLVI. S. 195.

7. Schürmann, Düsseldorf, Untersuchungen über 5 Streptothrixstämme. *Ebenda.* Origin. Bd. XLIX. S. 179.

8. Chiarolanza, Neapel, Experimenteller Beitrag zur Biologie einer Streptothrix- und Aktinomycesart. *Ebenda.* Orig. Bd. LIII. S. 1.

9. Arnheim, Über den mutmaßlichen Erreger des Fleckfiebers. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. XLI. Nr. 36.

10. Rabinowitsch, Charkow, Über den Flecktyphuserreger. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1914. S. 1458. Nr. 31.

11. Arzt und Kerl, Über den Typhus exanthematicus. *Archiv für Dermatologie und Syphilis.* 1914. Bd. CXVIII. S. 386.

12. J. Petruschky, Bakterielle Befunde bei Fleckfieber. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1915. Abt. 1. Orig. Bd. LXXV. S. 497.

13. Klodnitzky, Beobachtungen über Flecktyphus in Astrachan N. *Ebenda.* 1913. Abt. 1.

14. Predtjetschensky, *Ebenda.* 1910. Orig. Bd. LV. H. 3.

15. Lewin, *Ebenda.* Origin. 1911. Bd. LX. H. 6.

16. Fuerth, *Diese Zeitschrift.* 1912. Bd. LXX. S. 333.

17. Gottschlich, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 19.

18. P. Th. Müller, *Münchener med. Wochenschrift.* 1913. Nr. 25.

19. Krompecher, Goldzieher und Auggan, Protozoenbefunde bei Fleckfieber. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1909. Abt. 1. Orig. Bd. L.

20. M. Kireeff, Bakteriologische Untersuchung des Blutes bei Flecktyphus. *Ebenda.* Abt. 1. Orig. Bd. XXXVIII. H. 5. S. 519.

21. W. Predtjetschensky, Weitere Untersuchungen und der Flecktyphuserreger. *Ebenda.* Abt. 1. Orig. Bd. LVIII. 1911.

22. Rabinowitsch, Über die Flecktyphusepidemie in Kiew. *Ebenda.* 1909. Abt. 1. Bd. XXXII. H. 2.

23. Derselbe, Zur Ätiologie des Flecktyphus. *Archiv für Hygiene.* 1909. Bd. LXXI.

24. Hlava, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Orig. Bd. XXXII. S. 263. Leukonostoc hominis.



25. Derselbe, *Ebenda.* Ref. Bd. VII. S. 66.
26. Kreyenberg, *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene.* 1912. Nr. 14.
27. Rabinowitsch, *Münchener med. Wochenschrift.* 1913. Nr. 44.

Ferner wurden benutzt z. T. nur als Referate darüber:

a. Dubieff und Bruhl, *Arch. de méd. expérim. et d'anatom. pathol.* 1894.
b. Balfour und Porter, *Edinburgh med. journ.* 1899. N. S. 6. p. 522.
c. Lewaschew, *Wratsch.* 1894. Nr. 2 u. 3.
d. Benjasch, *Ebenda.* 1899. p. 1287.
e. Thoinot et Calmette, *Annales Pasteur.* 1892. Nr. 1.
f. Gottschlich, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 19.
Derselbe, *Handbuch der Hygiene* von Gruber, Teubner und Ficker.
g. J. Hlava, Übertragbarkeit des Typhus exanthematicus usw. *Casopis cesky. lekaruv.* 1914. p. 1187.
h. Sergent, Foley et Violatte, Sur des formes microbiennes etc. *C. r. Soc. de Biol.* 1914. T. LXXVII. p. 101.
i. Ricketts und Wilder, *Journ. of the Amer. med. Assoc.* 1910. Vol. LIV u. LV.
k. Rizzuti et Scordo, Recherches bactér. et serodiagnost. *Bull. soc. path.*
l. C. Hegler und Prowazek, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1913. Nr. 44.
m. Nicolle, Conseil, Conor, *Annnales de l'Instit. Pasteur.* 1912. Nr. 4 u. 5.
n. Mc Campbell, *Journ. of med. res.* Vol. XXIII. p. 71—83.

[Aus der Bakteriologischen Station des Festungslazaretts I zu Mainz, Chefarzt Generaloberarzt Dr. Föhlisch, und dem Physiol. Institut zu Marburg.]

Untersuchungen von bei Meningitis cerebrospinalis epidemica gewonnener Lumbalflüssigkeit auf toxische Substanzen.

Von

San.-Unteroffizier Dr. **Ernst Berlin** und Prof. Dr. **Fr. Kutscher**.

Der stürmische Verlauf und die heftigen Krankheitserscheinungen der Meningitis epidemica, die sehr häufig in keinem Verhältnis zu der Menge der Infektionserreger stehen, legen den Gedanken nahe, daß von den Meningokokken stark wirkende toxische Körper abgegeben werden müssen.

Obgleich lösliche Toxine von den Meningokokken nicht gebildet werden sollen[1], schien uns eine genaue chemische Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit von Meningitiskranken, die also den natürlichen Nährboden für Meningokokken abgegeben hatte, erwünscht, da unseres Wissens bisher die chemische Aufteilung einer derartig krankhaft veränderten Zerebrospinalflüssigkeit nicht versucht worden ist.

Im Laufe des Winters 1914/15 konnten wir von bakteriologisch festgestellten Meningitiden 360 ccm klar zentrifugiertes Lumbalpunktat sammeln. Dasselbe wurde bis zum Winter 1916 durch Chloroform konserviert, da uns erst zu dieser Zeit die nötigen Mittel und Instrumente zur Verfügung standen, es genauer erforschen zu können. Der Gang der Untersuchung gestaltete sich dann wie folgt:

[1] Kolle und Hetsch schreiben in ihrem Lehrbuch: Daß die Leibessubstanz des Meningococcus Endotoxine enthält, geht aus seinen Wirkungen im Tierversuch und auch im kranken Menschen mit Sicherheit hervor. Lösliche Toxine werden aber in nennenswerten Mengen anscheinend nicht gebildet.



Das Chloroform, unter dessen Einfluß sich das klar zentrifugierte Lumbalpunktat wieder stark getrübt hatte, wurde verdunstet, und die Flüssigkeit zum Sieden erhitzt. In die siedende Flüssigkeit gaben wir tropfenweise Essigsäure, bis der dadurch erzeugte Niederschlag nicht mehr vermehrt wurde. Der reichliche Niederschlag von geronnenem Eiweiß wurde abfiltriert

Das wasserklare Filtrat gab mit Essigsäure und Ferrozyankalium keine Trübung, auch die Biuretreaktion fiel völlig negativ aus. Es war also frei von Eiweiß, Albumosen und Peptonen.

Es wurde nun bei mäßiger Temperatur auf dem Wasserbade zu 60 ccm eingeengt, dann wurden folgende Farbenreaktionen angestellt und dazu 5 ccm verwandt:

1. Biuretreaktion. Dieselbe war negativ.
2. Millonsche Reaktion. Dieselbe war negativ.
3. Reaktion von Adamkiewicz. Dieselbe war negativ.
4. Diazoreaktion nach Pauly. Dieselbe war stark positiv.

Auf die Bedeutung dieser Reaktionen werden wir später eingehen.

Von den kochbeständigen, toxischen Substanzen, die unter dem Einfluß der Bakterien sich bilden können, sind uns namentlich durch die Arbeiten von Brieger[1] und Ackermann[2] zwei Gruppen bekannt geworden, welche sich schließlich auf abgebaute Lezithide oder die veränderten Bausteine der Eiweißkörper, die Aminosäuren, zurückführen lassen.

Wir wissen, daß unter dem Einfluß tryptischer Enzyme der Bakterien aus den Lezithiden das giftige Cholin abgespalten wird, das weiterhin in das sehr heftig wirkende Neurin und Muskarin übergeführt werden kann oder in Trimethylamin[3] und andere Produkte zerfällt.

Um festzustellen, ob sich Basen der Cholingruppe in der Zerebrospinalflüssigkeit befänden, wurden 10 ccm der eingeengten Flüssigkeit mit Baryt bis zur Trockne destilliert. Bei dieser Behandlung hätte das Cholin oder das ihm verwandte Neurin und Muskarin Trimethylamin abspalten müssen, das sich durch den Geruch noch in einer Verdünnung 1:2000000 nachweisen läßt. Aber eine Probe des Destillats roch nicht nach Trimethylamin. Die Hauptmasse des alkalisch reagierenden Destillats wurde in Salzsäure aufgefangen, bis auf wenige Tropfen eingeengt und mit 30 Prozent Goldchlorid versetzt. Sie blieb vollkommen klar, es ließ sich nicht

[1] Brieger, *Die Ptomaine.* Berlin.

[2] Ackermann, *Zeitschrift für physiologische Chemie.* LIV. 1; LVI. 305; LVII. 28; LX. 482; LXV. 504; LXIX. 273.

[3] Ackermann, *Diese Zeitschrift.* LXXIII. H. 2.



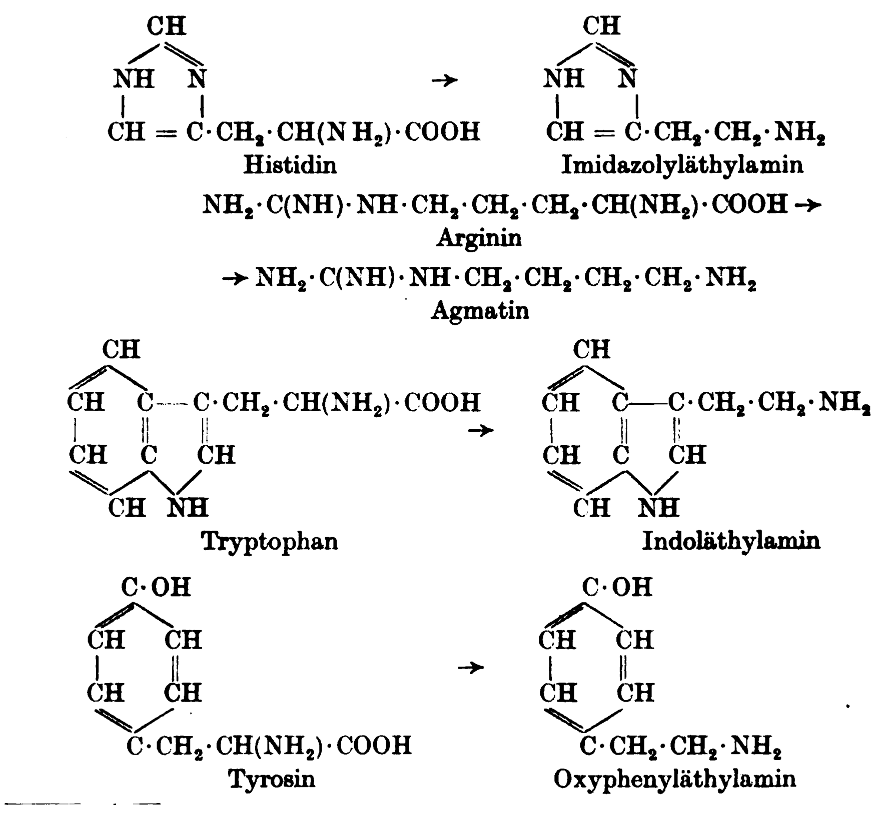
das schwer lösliche, charakteristische Aurat des Trimethylamins gewinnen. Damit war erwiesen, daß die untersuchte Zerebrospinalflüssigkeit frei von Cholin, Neurin und Muskarin war oder die genannten toxischen Ptomaine nur in Spuren enthalten konnte.

Die zweite Gruppe der toxischen Ptomaine, die wir zurzeit in ihren chemischen und physiologischen Eigenschaften gut kennen, entsteht bekanntlich nach Ackermann[1] und Ellinger[2] aus Eiweiß in der Weise, daß dieses durch die tryptischen Enzyme der Bakterien zunächst in Aminosäuren zerlegt wird, die weiterhin durch die Bakterien nach dem Schema:

$$\begin{array}{l} R \\ | \\ CH\cdot NH_2 \\ | \\ COOH \end{array} = \begin{array}{l} R \\ | \\ CH_2\cdot NH_2 \\ \\ \\ \end{array} + CO_2$$

vergoren werden.

Von den so erzeugten Aminen kommen als physiologisch wirksam namentlich das Imidazolyläthylamin, das Agmatin, das Indoläthylamin und das Oxyphenyläthylamin in Betracht, deren Bildung die nachstehenden Formeln erkennen lassen.



[1] Ackermann, a. a. O.

[2] Ellinger, *Zeitschrift für physiologische Chemie.* XXIX. 334.



Nicht in Betracht kam für die weitere Untersuchung das Indoläthylamin und das Oxyphenyläthylamin, da das eingeengte Lumbalpunktat die Millonsche Reaktion und die Reaktion von Adamkiewicz vermissen ließ (s. oben). Möglich dagegen war die Anwesenheit von Imidazolyläthylamin, weil das Lumbalpunktat die Diazoreaktion nach Pauly, die auch dem Imidazolyläthylamin zukommt, sehr kräftig gab (s. oben). Auch das Agmatin konnte darin enthalten sein, denn das Agmatin besitzt keine charakteristische Farbenreaktion.

Um Aufschluß darüber zu erhalten, ob auch diese Substanzen fehlten, wurden die verbliebenen 45 ccm mit 5 ccm einer 10prozentigen Schwefelsäure angesäuert und mit Phosphorwolframsäure ausgefällt.

Die geringe Fällung wurde nach 24 Stunden abgesaugt und mit Barytwasser zersetzt. Das Filtrat vom Baryumwolframat wurde mit Schwefelsäure neutralisiert, stark eingeengt, die Reste der Schwefelsäure mit Baryumkarbonat entfernt. Die so gewonnene Basenlösung gab lebhafte Diazoreaktion. Wir engten sie stark ein, säuerten sie mit Salpetersäure an und fällten mit Silbernitratlösung. In diese Fällung hätten die Purinbasen hineingehen können, doch ließen sich aus ihr durch Aufnahme mit wenig siedender Salpetersäure nicht die charakteristischen, schwer löslichen, gut kristallisierenden Silbernitratverbindungen der Purinbasen herstellen. Die Fällung bestand also wohl der Hauptsache nach aus Huminsubstanzen.

Das Filtrat dieser Fällung wurde weiter mit etwas überschüssiger Silberlösung versetzt. Durch vorsichtige Zugabe von Barytwasser ließ sich eine zweite, gelblich gefärbte, flockige Fällung erzeugen, die nach den Erfahrungen von Ackermann, A. Kossel und Fr. Kutscher das Imidazolyläthylamin und Agmatin aufgenommen haben mußte. Sie wurde abgesaugt, ausgewaschen und vorsichtig mit Salzsäure zersetzt. Die so gewonnenen Chloride enthielten die gesamte, die Diazoreaktion liefernde Substanz. Zur weiteren Identifizierung der Chloride zogen wir den physiologischen Versuch heran.

Wir wissen, daß sowohl das Imidazolyläthylamin wie das Agmatin[1] noch in Spuren den Tonus der glatten Muskeln stark zu steigern vermögen. Als Versuchsobjekt benutzten wir ein Stück überlebenden, in Ringerlösung pendelnden Katzendarm. Die normalen Pendelbewegungen wurden durch einen Schreibhebel auf langsam rotierender Trommel registriert. Die Ringerlösung, in der der Katzendarm pendelte, betrug 100 ccm.

Bevor die Chloride, die aus der Zerebrospinalflüssigkeit nach oben geschildertem Verfahren gewonnen waren, der Ringerlösung zugesetzt

[1] Kutscher und Engeland, *Zentralblatt für Physiologie.* XXIV. 479.



wurden, machten wir sie mit Natriumkarbonat schwach alkalisch. Sie zeigten sich wirkungslos (Fig. 1). Die Flüssigkeit enthielt also kein Imidazolyläthylamin und Agmatin.

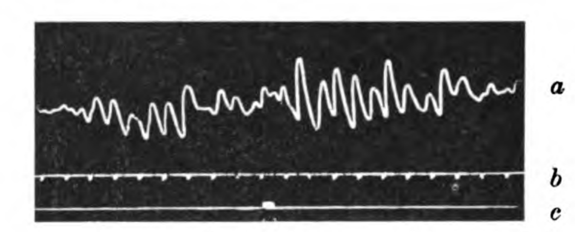


Fig. 1.

a Kurve des pendelnden Katzendarms.
b 10 Sekunden Zeitmarkierung.
c Linie mit Marke, die den Zeitpunkt der Zugabe der aus Lumbalpunktat gewonnenen Basen angibt.

Zur Kontrolle gaben wir in einem zweiten Versuch der Ringerlösung zunächst 0·002 g und dann 0·006 g Agmatinsulfat zu. Fig. 2 zeigt, daß der Darm schnell mit deutlicher, langanhaltender Tonussteigerung antwortete.

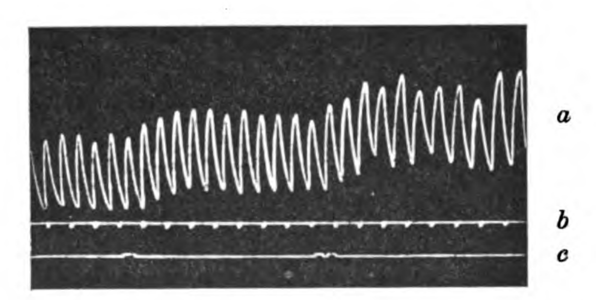


Fig. 2.

a Kurve des pendelnden Katzendarms.
b 10 Sekunden Zeitmarkierung.
c Linie mit Marken, die den Zeitpunkt der Zugabe von 0·002 nnd 0·006 g Agmatinsulfat angeben.

Unsere Untersuchungen lehren demnach, daß das Lumbalpunktat bei Meningitis epidemica frei ist von Albumosen, Peptonen und den bisher näher bekannt gewordenen toxischen Ptomainen.

Wir haben darin nur eine organische Base nachweisen können, die ihren chemischen Reaktionen nach allerdings mit dem Imidazolyläthylamin verwandt ist, aber keine oder andere physiologische Wirkungen wie dieses besitzt.



[Aus dem Biologischen Laboratorium (Dr. E. Teichmann) des Städtischen Hygienischen Instituts der Kgl. Universität Frankfurt
(Direktor: Prof. Dr. M. Neisser)]

Mischinfektionsversuche mit Trypanosomen.

Von

Dr. **Ernst Teichmann**
Privatdozent an der Universität.

I. Wie sich künstlich erzeugte Mischinfektionen mit Trypanosomen bei Mäusen verhalten, ist zuerst von A. Laveran und D. Roudsky (1912) untersucht worden. Sie stellten sich blepheroplastlose Stämme von Trypanosoma Brucei, Trypanosoma Evansi und Trypanosoma sudanense her, indem sie Oxazin auf die Parasiten einwirken ließen. Solche Trypanosomen, mit normalen Individuen desselben Stammes gemischt, verdrängen diese in 2 bis 10 Mäusepassagen vollständig. Danach hat R. Oehler (1914) experimentell geprüft, wie sich künstlich erzeugte Mischinfektionen mit Trypanosomen bei Mäusen verhalten. Oehler stellte sich durch Einzellenübertragung aus dem in unserem Institut gehaltenen, mit Stamm 4 bezeichneten Naganastamm (über seine Herkunft vgl. H. Braun und E. Teichmann [1912] S. 7 und [1914] S. 13) einen Einzellenstamm her. Ein Zweig dieses Stammes wurde gegen Salvarsan, ein anderer gegen Tartarus stibiatus festgemacht, während ein dritter unbehandelt und also arzneiempfindlich blieb. Jeder der arzneifesten Zweige wurde sodann mit dem arzneiempfindlichen gemischt, auf Mäuse überimpft und in diesen Tieren weitergezüchtet. Im Laufe der Passagen entmischten sich die Trypanosomen, und zwar immer so, daß die arzneifeste Komponente der Mischinfektion allmählich verschwand. Für die Entmischung macht Oehler die Differenz in der Vermehrungszahl verantwortlich und er gibt der Meinung Ausdruck, daß wohl alle akuten Stämme, „die durch viele Passagen fortgepflanzt wurden, als einheitlich anzusehen seien, so einheitlich, wie wenn sie von einem einzigen Trypanosoma abstammten“.

Eine einfache Überlegung zeigt, daß in der Tat ein Unterschied in der Vermehrungsgeschwindigkeit im Laufe der Passagen mit Notwendigkeit zur Unterdrückung der minder schnell sich teilenden Trypanosomen führen kann, vorausgesetzt, daß mit der größeren Vermehrungsgeschwindigkeit auch die stärkere Virulenz verbunden ist. Das Zahlenverhältnis wird sich in solchen Fällen unter Mithilfe der künstlichen Übertragungen schnell so sehr zuungunsten der langsamer sich vermehrenden Trypanosomen verschieben, daß sehr bald der Zeitpunkt eintreten kann, wo die eine Mischungskomponente überhaupt nicht mehr mitübertragen wird. Es fragt sich aber, was geschehen wird, wenn eine Infektion aus zwei oder mehreren Stämmen zustande kommt, die sich nicht durch Vermehrungsgeschwindigkeit und Giftigkeit voneinander unterscheiden lassen.

Die folgenden Versuche wurden unternommen, um der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen. Unter den zur Verfügung stehenden Naganastämmen wurden zwei ausgewählt, die sich nach Vermehrungsgeschwindigkeit und Virulenz gegen Mäuse anscheinend gleich verhielten; diese beiden in unserem Institut gehaltenen Stämme wurden dort als Stamm 4 und Stamm 90 Fl. bezeichnet. Die Herkunft des letztgenannten Stammes ist bei Braun und Teichmann (1914) auf S. 25f. beschrieben. Hier interessiert vor allem, daß er sich ebenso wie Stamm 4 in Mäusen sehr schnell vermehrt und den Tod der Tiere in 4 bis 6 Tagen herbeiführt. Auch aus der Anzahl der von beiden Stämmen in einer bestimmten Zeit durchlaufenen Mäusepassagen läßt sich erkennen, daß sie sich in dieser Hinsicht annähernd gleich verhalten. Stamm 4 durchlief vom 8. IV. bis zum 16. VIII. 1915, also in 131 Tagen, 47, Stamm 90 Fl. vom 8. IV. bis zum 14. VIII. 1915, also in 129 Tagen, 43 Mäusepassagen. Das ergibt für die Passage durchschnittlich etwa 2·8 Tage im einen und 3 Tage im anderen Falle. Eine genauere Bestimmung der Virulenz läßt sich mit der zwischen den Überimpfungen verstrichenen Zeit nicht errechnen, da ja der Spielraum, innerhalb dessen die Übertragung geschehen kann, einige Tage beträgt. Aus dem kleinen Unterschied in der Dauer der Passagen darf daher nicht auf einen, wenn auch geringen Unterschied in der Vermehrungsgeschwindigkeit geschlossen werden. Morphologisch sind die beiden Stämme nicht zu unterscheiden; sie sind beide monomorph.

Dagegen sind biologische Unterscheidungsmerkmale vorhanden. Der Stamm 4 ist seit dem Jahre 1911, in dem er von unserem Institut erworben wurde, stets in Ratten oder Mäusen fortgezüchtet worden; die Passagen sind in dieser Zeit niemals mit Arzneimitteln in Berührung gekommen. Trotzdem war dieser Stamm, als er im Jahre 1914 von mir gegen Chemikalien geprüft wurde, gegen Arsen hochgradig unempfindlich. Genauere



Angaben hierüber erfolgen an anderer Stelle. Der Stamm 90 Fl. dagegen erwies sich als arsenempfindlich. Hiermit stand ein Mittel zur Verfügung, mit dem die beiden Stämme voneinander unterschieden werden konnten. Eine zweite Möglichkeit, sie gegeneinander abzugrenzen, war durch ihr antigenes Verhalten an die Hand gegeben. Wie in der Arbeit von Braun und Teichmann (1914) auf S. 11ff. bewiesen ist, sind die von den beiden Autoren untersuchten ostafrikanischen Naganastämme immunisatorisch von Stamm 4 verschieden. Dies gilt auch, wie zahlreiche inzwischen angestellte Versuche bestätigten, für den Stamm 90 Fl. Kein Immunserum, das durch Infektion oder Vakzination mit Stamm 90 Fl. von Kaninchen gewonnen wurde, hatte schützende Eigenschaften gegen Stamm 4, und umgekehrt, kein mit Trypanosomen des Stammes 4 erzeugtes Immunserum schützt gegen eine Infektion mit Stamm 90 Fl. Durch zweckentsprechende Verwendung der beiden Sera ist es mithin möglich, festzustellen, welcher der beiden Trypanosomenstämme in dem infizierten Versuchstier vorhanden ist.

Die Frage, zu deren Beantwortung der folgende Versuch unternommen wurde, lautet: Findet bei Mischinfektion mit gleichvirulenten Naganastämmen eine Entmischung statt und, wenn dies der Fall ist, in welchem Sinne verläuft sie?

Um diese Frage zu beantworten, wurden möglichst gleich dichte Aufschwemmungen von Trypanosomen der Stämme 4 und 90 Fl. in Kochsalzlösung hergestellt, gleiche Mengen davon miteinander gemischt, und von dieser Mischung 5 Mäusen je 1 ccm subkutan injiziert. Von jeder dieser Mäuse wurden Passagen angelegt, und die fünf so erhaltenen Stämme mit den Ziffern I bis V bezeichnet. Dabei wurde Bedacht darauf genommen, daß stets reichlich Trypanosomen auf jede neue Passage übertragen wurden. Nachdem die 6. Passage erreicht war, wurde einer der fünf Stämme mit Serum geprüft.

5 Mäuse erhielten je $^1/_2$ ccm Immunserum von Stamm 90 Fl. intraperitoneal,
5 Mäuse erhielten je $^1/_2$ ccm Immunserum von Stamm 4 intraperitoneal,
5 Mäuse erhielten je $^1/_2$ ccm Immunserum von Stamm 90 Fl. und je $^1/_2$ ccm Immunserum von Stamm 4 intraperitoneal.

Diese 15 Mäuse wurden am folgenden Tage aus der 6. Passage des Stammes Maus V subkutan infiziert. Dazu wurden für jedes Serum 10 Kontrollmäuse angesetzt, von denen immer 5 mit dem homologen und 5 mit dem heterologen Stamm infiziert wurden (Serumkontrollen). Schließlich wurden mit den zur Infektion benutzten 3 Stämmen, nämlich Stamm 4, Stamm 90 Fl. und Stamm Maus V je 5 Mäuse zur Kontrolle infiziert. Diese Infektionskontrollen zeigten sämtlich am 3. oder 4. Tage nach der Infektion Trypanosomen im Blut und starben am 5. bis 7. Tage. Die

Serumkontrollen ergaben, daß jedes der beiden verwendeten Sera gegen den homologen Stamm schützt, nicht aber gegen den heterologen. Von den 15 Mäusen, die aus der 6. Passage des Stammes Maus V infiziert worden waren, blieben nur die 5 mit dem kombinierten Serum von Stamm 4 und Stamm 90 Fl. vorbehandelten Tiere frei von Trypanosomen; bei den beiden anderen Gruppen zeigten sich in derselben Zeit wie bei den Kontrollmäusen Parasiten im Blut, und der Tod trat gleichzeitig mit dem der Kontrolltiere ein.

Dieser Befund beweist, daß in der 6. Passage des Mischstammes V beide Mischungskomponenten vorhanden waren, und zwar, wie nach der fast völligen Gleichzeitigkeit des Auftretens der Trypanosomen und des dadurch bedingten Eintritts des Todes der Versuchstiere in den beiden mit nur einem Serum vorbehandelten Gruppen angenommen werden darf, in annähernd gleicher Stärke.

Da bei den von Oehler (1914) angestellten Versuchen jedesmal die giftfeste Komponente im Laufe der Passagen aus der Mischinfektion entfernt wurde, konnte mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß der arsenfeste Stamm 4 auch in diesen Versuchen aus der Mischung verschwinden werde. Wenn dieser Fall eintrat, so mußte eine Arseninjektion die Trypanosomen aus dem Blut beseitigen. Es wurde daher Passagemäusen, nachdem von ihnen überimpft war, 0·01 g Arsazetin injiziert, eine Gabe, durch die die Trypanosomen des arsenempfindlichen Stammes 90 Fl. zum Verschwinden gebracht werden. Alle 5 Mischstämme enthielten in der 5. Passage arsenfeste Trypanosomen (Stamm 4); denn die Injektion des Arsazetins übte auf den Verlauf der Infektion keinen merklichen Einfluß aus. Dies änderte sich jedoch bei der nächsten Arsazetinprobe, die die Passage 10 der Stämme IV und V und die Passage 11 der Stämme I und III — der Stamm II war abgerissen — betraf. Während nämlich die Trypanosomen der Stämme I, III und IV auf 0·01 g Arsazetin nicht reagierten, waren sie bei Stamm V am Tage nach der Injektion verschwunden und traten auch in den folgenden Tagen nicht wieder auf. Nach diesem Befund hatte sich also der Stamm V in dem Sinne entmischt, daß die Stamm 4-Komponente ausgeschieden und der Stamm 90 Fl. allein übrig geblieben war.

Ein Versuch mit Serum, der zugleich mit der Arsazetinprobe angesetzt worden war, ergab, daß sich der Stamm Maus V in der Tat bereits in der 10. Passage von der Stamm 4-Komponente völlig befreit hatte. Der Versuch wurde in der schon beschriebenen Weise ausgeführt. In den 3 mit Serum vorbehandelten Gruppen erkrankten nur die mit Stamm 4-Serum behandelten Mäuse, die anderen blieben trypanosomenfrei; sie enthielten mithin ausschließlich Trypanosomen des Stammes 90 Fl. (vgl. Protokoll Nr. 1). Da



in der 6. Passage des Stammes noch beide Komponenten hatten nachgewiesen werden können, muß die Entmischung in dem kurzen Zeitraum der 3 Passagen 7 bis 9 vor sich gegangen sein.

Nach dem, was sich aus den Versuchen mit Stamm V ergeben hatte, schien es wahrscheinlich zu sein, daß sich auch die drei anderen Mischstämme von der arsenfesten Stamm 4-Komponente befreien würden. In der 10. oder 11. Passage dieser Stämme waren giftfeste Trypanosomen noch vorhanden gewesen. Auch in der 15. Passage, die wieder mit Arsazetin geprüft wurde, war die Resistenz gegen das Gift nicht aufgegeben. Danach wurde die 20. oder 21. Passage aller vier Stämme einer Prüfung mit Serum unterworfen. Es ergab sich, daß sich die Stämme I, III und IV ebenfalls entmischt hatten. Aber während Stamm V die Trypanosomen des Stammes 90 Fl. festgehalten hatte, waren gerade diese bei den drei anderen Stämmen verschwunden; sie enthielten nur noch Parasiten des arsenfesten Stammes 4. Ob die Reinigung hier früher oder später als bei Stamm V vollzogen wurde, darüber sagen die Versuche nichts aus. Dagegen zeigen sie, daß Empfindlichkeit oder Festigkeit gegen Arsen keinen Ausschlag dafür geben kann, welcher von zwei konkurrierenden Stämmen das Feld behauptet. Ich füge das Protokoll des Versuchs mit dem Stamm Maus III bei; der Verlauf bei den Stämmen I und IV war wesentlich der gleiche (vgl. Protokoll Nr. 2).

Bei Mischinfektion mit zwei möglichst gleich virulenten, akuten Naganastämmen führt mithin die Methode der Fortzüchtung der Trypanosomen durch Mäuse- oder Rattenpassagen, wie sie allgemein geübt wird, zur Entmischung der Stämme. Die Entmischung kann durch Unterdrückung des einen oder des anderen Stammes erfolgen. Empfindlichkeit oder Festigkeit gegen Arsen üben auf die Richtung der Entmischung keinen bestimmenden Einfluß aus.

II. Aus dem Verlauf der mitgeteilten Versuche ist nichts darüber zu entnehmen, durch welche Umstände die Entmischung zweier gleichvirulenter Trypanosomenstämme herbeigeführt werden könnte. Es war denkbar, daß Besonderheiten dabei eine Rolle spielten, die in der Methode der Übertragung der Parasiten von Maus zu Maus ihren Grund hatten. Vielleicht war in der zur Impfung verwandten Blutmenge zufällig nur der eine der beiden Stämme vertreten, während an anderen Stellen des Blutgefäßsystems Trypanosomen auch des anderen Stammes kreisten. Da im Herzen Blut aus allen Körpergegenden zusammenströmt, so darf angenommen werden, daß sich dort Trypanosomen aller im Kreislaufe etwa vorhandenen Stämme mischen. Jedenfalls war, wenn das Herzblut verimpft wurde, möglichst Gewähr dafür geboten, daß die angedeuteten Zufälligkeiten aus-

33*



Protokoll Nr. 1.

Serum von dem mit Stamm 4 infizierten Rind Nr. 2 vom 18. IV. 1912. Serum von dem mit Stamm 90 Fl. infizierten Kaninchen Nr. 26 vom 30. X. 1913. Zur Infektion wurde die 10. Passage des Mischstammes Maus V benutzt.

Maus Nr.	Behandelt am 11. VIII. 15 mit:	Infiziert am 12. VIII. 15 mit:	Trypanosomenbefund am											Gestorben am	Bemerkungen
			16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.		
1	0·5 ccm Immunser.		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
2	von Stamm 4 +	Stamm Maus V	0	0	0	0	0	0	0	0	0			25. VIII.	—
3	0·5 ccm Immunser.	10. Passage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
4	von Stamm 90 Fl.	subkutan	0	0	0	0	0	0	0	0				24. VIII.	—
5	intraperitoneal		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
6			+											18. VIII.	—
7	0·5 ccm Immunser.		+											18. VIII.	—
8	von Stamm 4	Dasselbe	++											18. VIII.	—
9	intraperitoneal		+++											17. VIII.	—
10			+											18. VIII.	—
11			0	0	0	0	0	0						23. VIII.	—
12	0·5 ccm Immunser.		0	0	0	0	0	0	0	0				25. VIII.	—
13	von Stamm 90 Fl.	Dasselbe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
14	intraperitoneal		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	,,
15			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	,,
16	—		+++											17. VIII.	—
17	—		++											18. VIII.	—
18	—	Dasselbe	+											19. VIII.	—
19	—		++											18. VIII.	—
20	—		+											18. VIII.	—

Ergebnis: Serum von Stamm 4 + Serum von Stamm 90 Fl. schützt gegen die Infektion mit der 10. Passage des Mischstammes Maus V. Serum von Stamm 90 Fl. schützt gegen dieselbe Infektion.



Protokoll Nr. 2.

Serum von dem mit Stamm 4 infizierten Rind Nr. 4 vom 18. IV. 1912. Serum von dem mit Stamm 90 Fl. infizierten Kaninchen Nr. 26 vom 30. IX. 1913. Zur Infektion wurde die 20. Passage des Mischstammes Maus III benutzt.

Maus Nr.	Behandelt am 7. IX. 15 mit:	Infiziert am 8. IX. 15 mit:	Trypanosomenbefund am								Gestorben am	Bemerkungen
			11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.		
1	0·5 ccm Immunser.		–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	getötet
2	von Stamm 4 +	Stamm Maus III	–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	,,
3	0·5 ccm Immunser.	20. Passage	–	–	0	0	(+)	0	0	(+)	18. IX.	,,
4	von Stamm 90 Fl.	subkutan	–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	,,
5	intraperitoneal		–	–	0	0	0	(+)	++	+++	18. IX.	,,
6			–	–	0	0	+	+++			17. IX.	–
7	0·5 ccm Immunser.		–	–	0	0	0	+	++	+++	18. IX.	getötet
8	von Stamm 4	Dasselbe	–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	,,
9	intraperitoneal		–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	,,
10			–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	,,
11			–	–	+++						14. IX.	–
12	0·5 ccm Immunser.		–	–	+++						13. IX.	–
13	von Stamm 90 Fl.	Dasselbe	–	–	+++						14. IX.	–
14	intraperitoneal		–	–	+++						14. IX.	–
15			–	–	+++						14. IX.	–
16	–		0	–	+						15. IX.	–
17	–		0	–	++						15. IX.	–
18	–	Dasselbe	0	–	+						15. IX.	–
19	–		0	–	(+)						16. IX.	–
20	–		(+)	–	+++						14. IX.	–

Ergebnis: Serum von Stamm 4 + Serum von Stamm 90 Fl. schützt gegen die Infektion mit der 20. Passage des Mischstammes Maus III. Serum von Stamm 4 schützt gegen dieselbe Infektion.

Protokoll Nr. 1.

Serum von dem mit Stamm 4 infizierten Rind Nr. 2 vom 18. IV. 1912. Serum von dem mit Stamm 90 Fl. infizierten Kaninchen Nr. 26 vom 30. X. 1913. Zur Infektion wurde die 10. Passage des Mischstammes Maus V benutzt.

Maus Nr.	Behandelt am 11. VIII. 15 mit:	Infiziert am 12. VIII. 15 mit:	Trypanosomenbefund am											Gestorben am	Bemerkungen
			16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.		
1	0·5 ccm Immunser. von Stamm 4 + 0·5 ccm Immunser. von Stamm 90 Fl. intraperitoneal	Stamm Maus V 10. Passage subkutan	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
2			0	0	0	0	0	0	0	0	0			25. VIII.	—
3			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
4			0	0	0	0	0	0	0	0				24. VIII.	—
5			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
6	0·5 ccm Immunser. von Stamm 4 intraperitoneal	Dasselbe	+											18. VIII.	—
7			+											18. VIII.	—
8			++											18. VIII.	—
9			+++											17. VIII.	—
10			+											18. VIII.	—
11	0·5 ccm Immunser. von Stamm 90 Fl. intraperitoneal	Dasselbe	0	0	0	0	0	0						23. VIII.	—
12			0	0	0	0	0	0	0	0				25. VIII.	—
13			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	getötet
14			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	„
15			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26. VIII.	„
16	—	Dasselbe	+++											17. VIII.	—
17	—		++											18. VIII.	—
18	—		+											19. VIII.	—
19	—		++											18. VIII.	—
20	—		+											18. VIII.	—

Ergebnis: Serum von Stamm 4 + Serum von Stamm 90 Fl. schützt gegen die Infektion mit der 10. Passage des Mischstammes Maus V. Serum von Stamm 90 Fl. schützt gegen dieselbe Infektion.

Protokoll Nr. 2.

Serum von dem mit Stamm 4 infizierten Rind Nr. 4 vom 18. IV. 1912. Serum von dem mit Stamm 90 Fl. infizierten Kaninchen Nr. 26 vom 30. IX. 1913. Zur Infektion wurde die 20. Passage des Mischstammes Maus III benutzt.

Maus Nr.	Behandelt am 7. IX. 15 mit:	Infiziert am 8. IX. 15 mit:	Trypanosomenbefund am								Gestorben am	Bemerkungen
			11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.		
1	0·5 ccm Immunser.		–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	getötet
2	von Stamm 4 +	Stamm Maus III	–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	„
3	0·5 ccm Immunser.	20. Passage	–	–	0	0	(+)	0	0	(+)	18. IX.	„
4	von Stamm 90 Fl.	subkutan	–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	„
5	intraperitoneal		–	–	0	0	0	(+)	++	+++	18. IX.	„
6			–	–	0	0	+	+++			17. IX.	–
7	0·5 ccm Immunser.		–	–	0	0	0	+	++	+++	18. IX.	getötet
8	von Stamm 4	Dasselbe	–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	„
9	intraperitoneal		–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	„
10			–	–	0	0	0	0	0	0	18. IX.	„
11			–	–	+++						14. IX.	–
12	0·5 ccm Immunser.		–	–	+++						13. IX.	–
13	von Stamm 90 Fl.	Dasselbe	–	–	+++						14. IX.	–
14	intraperitoneal		–	–	+++						14. IX.	–
15			–	–	+++						14. IX.	–
16	–		0	–	+						15. IX.	–
17	–		0	–	++						15. IX.	–
18	–	Dasselbe	0	–	+						15. IX.	–
19	–		0	–	(+)						16. IX.	–
20	–		(+)	–	+++						14. IX.	–

Ergebnis: Serum von Stamm 4 + Serum von Stamm 90 Fl. schützt gegen die Infektion mit der 20. Passage des Mischstammes Maus III. Serum von Stamm 4 schützt gegen dieselbe Infektion.

geschlossen wurden. Es fragte sich also, wie sich die beiden gemischten Stämme verhalten würden, wenn die Übertragung von Maus zu Maus mit dem im Herzen angesammelten Blute vorgenommen wurde.

Um auf diese Frage eine Antwort zu erhalten, wurden abermals fünf Mischstämme aus Stamm 4 und Stamm 90 Fl. hergestellt. Dabei wurde jeder der beiden Stämme für sich überimpft. Die so erhaltenen Stämme VI bis X wurden in Passagen fortgezüchtet, indem den mit Äther betäubten Mäusen das Herz entnommen, und dessen Inhalt, in Kochsalzlösung aufgeschwemmt, intraperitoneal auf die nächste Passage übertragen wurde. Da die Stämme immer in je zwei Mäusen gehalten wurden, so wurde stets das von beiden Passagemäusen gewonnene Blut vermischt zur Überimpfung verwandt. Jeder Maus wurde auf diese Weise eine Blutmenge einverleibt, die dem Inhalt des Herzens einer Maus entsprach. Fast immer wurde die Weiterimpfung nach 24 Stunden, einige Male nach 48 Stunden vorgenommen. Nach Verlauf dieser Zeit waren nämlich die Trypanosomen bereits so zahlreich, daß es nicht anging, mit der Übertragung bis zum nächsten Tage zu warten.

Von den auf diese Weise fortgezüchteten Stämmen wurden zwei, nämlich Stamm VII und Stamm X, nachdem sie 21 Passagen durchlaufen hatten, mit Serum geprüft. Der Versuch wurde in der bereits beschriebenen Weise ausgeführt und ergab, daß in der 22. Passage dieser Stämme noch beide Komponenten vorhanden waren: Sowohl mit Stamm 4-Serum als auch mit Stamm 90 Fl.-Serum vorbehandelte Mäuse zeigten nach der Infektion gleichzeitig mit den Kontrollen Trypanosomen im Blut. Mit dem bei den Stämmen I, III, IV und V erzielten Ergebnis verglichen, macht sich hier ein Unterschied bemerkbar, insofern bei diesen die Entmischung schon in der 20. oder 21. Passage vollendet war; ja aus dem Verhalten von Stamm V, der bereits in der 10. Passage die eine Komponente verloren hatte, darf vielleicht geschlossen werden, daß die Entmischung auch bei den anderen Stämmen erheblich vor der 20. oder 21. Passage stattgefunden hatte.

Der Mischcharakter der Stämme VII und X erhielt sich noch länger. Bei Stamm VII enthielt auch die 30. Passage, bei Stamm X sogar noch die 36. Passage beide Trypanosomenarten. Dagegen hatte sich bei Stamm VII die 34. und bei Stamm X die 40. Passage von der Stamm 90 Fl.-Komponente befreit.

Aus diesen Versuchen geht mithin hervor, daß die Entmischung zweier möglichst gleichvirulenter akuter Stämme auch dann eintritt, wenn die Überimpfungen mit dem Herzblut ausgeführt werden. Durch die Art, wie dies geschah, wurden große Mengen Blutes und dementsprechend sehr

zahlreiche Parasiten von Maus zu Maus übertragen. Trotzdem ging die eine Mischkomponente verloren; dies ereignete sich, nachdem etwa doppelt soviele Passagen durchlaufen worden waren, wie deren bei der gewöhnlichen Übertragungsweise zur Reinigung des Mischstammes nötig gewesen waren. Bei der Überimpfung mit Herzblut folgen sich aber die Passagen doppelt so schnell, wie bei der gewöhnlichen Überimpfungsart; in jenem Falle wurden 20 Passagen in 26 Tagen, in diesem die gleiche Anzahl in 53 Tagen angelegt. Hinsichtlich der Zeit, innerhalb deren die Reinigung erfolgte, besteht danach kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Methoden.

III. Nach den bisher mitgeteilten Versuchen darf angenommen werden, daß sich Naganamischstämme, die eine akut verlaufende Krankheit bei Mäusen hervorrufen, auch dann, wenn die Komponenten gleichvirulent sind, nach kurzer Zeit reinigen. Um nun zu untersuchen, wie sich diese Verhältnisse gestalten, wenn Trypanosomenstämme verwandt werden, die bei Mäusen einen chronischen Verlauf der Infektion herbeiführen, ist die Methode der Prüfung mit Immunsera der gemischten Stämme nicht verwertbar. Denn da die Trypanosomen chronischer Stämme ihre antigenen Eigenschaften fortwährend ändern, gelingt es nicht, ein wirksames Immunserum gegen sie zu erzeugen. Doch bietet sich ein Weg, der eine sichere Unterscheidung der Komponenten einer Mischinfektion gestattet, indem morphologisch verschiedene Trypanosomenarten verwendet werden. Bei den folgenden Versuchen wurden Trypanosoma Brucei und das kleine ostafrikanische Trypanosoma, das dem Trypanosoma congolense gleicht, miteinander gemischt. Bei der Auswahl der Stämme wurde Bedacht darauf genommen, daß die Krankheit, die jeder von ihnen hervorruft, in möglichst ähnlicher Weise verläuft. Es gelang, in dem Naganastamm 63 und dem Congolensestamm b zwei geeignete Komponenten zu finden. Der Stamm 63 wurde aus einem indischen Rinde in der Nähe von Daressalam gewonnen. Mit ihm infizierte Mäuse können mehr als 30 Tage lang Parasiten im Blute beherbergen. Dabei wechselt der Trypanosomenbefund. Fast immer erfolgt eine deutlich hervortretende Remission bald nach dem ersten Anstieg. Nimmt dann die Parasitenzahl wieder zu, so erreicht sie schnell eine Höhe, auf der sie sich während vieler Tage bis zum Tode des Tieres hält. Die Tabelle 3 gibt den Verlauf einer mit Stamm 63 erfolgten Infektion bei der Maus wieder.

Die Trypanosomen des Stammes b gehören zu der kleinen Form, der Braun und Teichmann (1914) in Deutsch-Ostafrika häufig begegneten, und die morphologisch mit Trypanosoma congolense übereinstimmt. Stamm b ist aus einer Ratte gewonnen, an der drei Glossinen

Tabelle Nr. 3.

Verlauf der Infektion bei Trypanosoma Brucei Stamm 63.

Tage nach der Infektion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 bis 29	30
Trypanosomen-befund	—	0	+	++	+++	+	0 Remission	+	++	+++	†

Tabelle Nr. 4.

Verlauf der Infektion bei Trypanosoma congolense Stamm b.

Tage nach der Infektion	1 bis 7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22 bis 29	30
Trypanosomen-befund	0	(+)	+	+++	+++	++	++	0	0	0	(+)	(+)	(+)	++	++	+++	†
									Remission								

gesaugt hatten (Braun und Teichmann [1914] S. 31ff., S. 36). Bei Mäusen verursacht dieser Stamm eine Erkrankung, die sich über 4 Wochen hinziehen kann; dabei ist die Neigung zu Remissionen sehr ausgesprochen. Der Trypanosomenbefund wechselt daher stark. Tabelle 4 zeigt den Verlauf einer Infektion bei der Maus. Die Remission erfolgt um die Mitte der Krankheitsdauer, während sie bei Stamm 63 im ersten Viertel liegt.

Es wurden nun 5 Mäuse (Nr. 1 bis 5) mit je $^1/_2$ ccm einer möglichst gleichdichten Aufschwemmung jedes der beiden Trypanosomenstämme subkutan infiziert, und der Verlauf der Infektion täglich beobachtet. Sobald die Parasiten einigermaßen zahlreich im Blute erschienen, wurden Ausstrichpräparate angefertigt, die an der Flamme fixiert und mit Fuchsin gefärbt wurden. Es gelingt dann leicht, mikroskopisch die Trypanosomenarten festzustellen, die im Blute vorhanden sind. Bei allen 5 Mäusen traten beide Formen auf. Die Mäuse lebten verschieden lange: Nr. 3 starb am 7., Nr. 4 am 8., Nr. 1 am 9., Nr. 5 am 18. und Nr. 2 am 24. Tage nach der Infektion.

Von Maus Nr. 2 wurde am 21. Tage nach der Infektion, zu einer Zeit, wo beide Trypanosomenarten etwa in gleicher Zahl im Blute kreisten, auf die Mäuse Nr. 16 bis 20 überimpft. Bei den Mäusen Nr. 17 und 19 erschienen beide Arten, bei den Mäusen Nr. 16 und 18 nur Trypanosoma Brucei und bei Maus Nr. 20 nur Trypanosoma congolense. Bei Maus Nr. 18 trat am 12. Tage eine ausgesprochene Remission ein; am 26. Tage nach der Infektion starb das Tier. Maus Nr. 16 starb am 28., Maus Nr. 17 am 5., Maus Nr. 19 am 6. und Maus Nr. 20 am 12. Tage nach der Infektion. Von keinem dieser Tiere wurde weitergeimpft.



Dagegen wurden von Maus Nr. 5 am 9. Tage nach der Infektion die Mäuse Nr. 11 bis 15 infiziert; am Tage der Impfung waren beide Arten im Blute der Maus Nr. 5 in etwa gleicher Anzahl nachzuweisen. Die Tabelle 5 zeigt den Verlauf der Mischinfektion bei Maus Nr. 11. Zur Erklärung der verwandten Zeichen diene folgendes: Die Anzahl der Parasiten ist in der üblichen Weise durch Kreuze bezeichnet; b bedeutet Trypanosoma Brucei, c Trypanosoma congolense; einfache Klammer ( ) besagt, daß die eingeklammerte Trypanosomenart in der Minderzahl ist, doppelte Klammer (( )) deutet an, daß nur vereinzelte Exemplare der eingeklammerten Art gefunden wurden.

Tabelle Nr. 5.

Verlauf der Mischinfektion aus Stamm 63 und Stamm b in der Maus Nr. 11.

Tage nach der Infektion	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Zahl der Trypanosomen	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Art der Trypanosomen	b und c	Remission c	c	c	(b) und c	b und c	b	b Remission	b	b und ((c))	**b und ((c))**

Tage nach der Infektion	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	**27**
Zahl der Trypanosomen	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	†
Art der Trypanosomen	b und (c)	b und c	b und c	b und c	(b) und c	b und c	b und (c)	b und c	b und c	b und c	—

Die Mischinfektion stellt, wie ein Vergleich mit Tabelle 3 und 4 ergibt, eine sehr genaue Addition des Infektionsverlaufes ihrer beiden Komponenten dar. Es ist deutlich zu sehen, wie zunächst Trypanosoma Brucei (b) remittiert, dann nach einigen Tagen Trypanosoma congolense (c) folgt. Dann steigt die Zahl der Parasiten beider Arten zu gleicher Höhe an und hält sich auf ihr mit geringen Schwankungen, bis der Tod des Tieres eintritt. Auch bei den vier übrigen Mäusen dieser Passage waren beide Trypanosomenarten nachzuweisen; auch bei ihnen schwankte deren Zahlenverhältnis, wenn das auch infolge des früher eintretenden Todes dieser Tiere nicht in so ausgeprägter Weise wie bei Maus Nr. 11 zur Erscheinung kam.

Am 17. Tage nach der Infektion wurde von Maus Nr. 11 auf die Mäuse der 3. Passage (Nr. 21 bis 25) überimpft. Der Trypanosomenbestand war

an diesem Tage b und ((c)); Congolense war also nur in vereinzelten Exemplaren in den Blutausstrichen nachzuweisen gewesen. Trotzdem erschienen beide Arten von Trypanosomen in allen Mäusen der 3. Passage. Bei den Mäusen Nr. 21, 22, 23 und 25 trat zunächst nur Brucei auf, bei Nr. 24 war es wenigstens in der Mehrzahl. Aber nach wenigen Tagen stellte sich auch bei den anderen Tieren Congolense ein und vermehrte sich so, daß beide Trypanosomenarten binnen kurzem gleich stark vertreten waren; in einzelnen Fällen kam es zu ausgesprochener Remission von b.

Am 12. Tage nach der Infektion wurde abermals eine Passage angelegt. Der Trypanosomenbestand der Maus Nr. 21 war an diesem Tage b und c. Mit dem Blute dieses Tieres wurden die Mäuse Nr. 26 bis 30 (4. Passage) infiziert. Wiederum kamen in sämtlichen Tieren beide Trypanosomenarten zur Beobachtung. Am 9. Tage nach der Infektion wurde von Maus Nr. 30 bei dem Parasitenbefund (b) und c auf die Mäuse Nr. 31 bis 35 (5. Passage) abgeimpft. Es ergab sich das gleiche Bild wie vorher: wiederum traten beide Arten bei sämtlichen Tieren in unter sich wechselnder Zahl auf. Nun wurde von zweien dieser Mäuse je eine Passage angelegt. Von Maus Nr. 31 wurden am 11. Tage nach der Infektion, während sich infolge der Remission von b nur c in den Blutausstrichen vorfand, die Mäuse Nr. 36 bis 40 (Passage 6a) und am selben Tage von Maus Nr. 33 bei einem Parasitenbefund von (b) und c die Mäuse Nr. 41 bis 45 (Passage 6b) infiziert. Maus Nr. 43 ging bereits am 6. Tage nach der Infektion ein, am Tage vorher hatte sich nur Trypanosoma congolense nachweisen lassen. Bei den neun übrigen Tieren dieser Passage (6a und 6b) waren beide Trypanosomenarten im Blute zu finden, indem je nach der obwaltenden Remissionsperiode bald b, bald c in der Überhand war.

Schließlich wurde eine 7. Passage von einer dieser Mäuse (Nr. 37) angelegt (Maus Nr. 46 bis 50), und zwar geschah das zu einer Zeit, wo b remittierte und seit 2 Tagen ausschließlich c im Blute gefunden wurde. In der neuen Passage erschien c zwar überall zuerst, aber b folgte in wenigen Tagen nach, und beide Trypanosomenarten bestanden von da ab nebeneinander.

Der ganze Versuch zog sich fast über ein Vierteljahr hin. — Sehen wir zunächst von dem Stamm Maus 2 ab, so zeigt der Verlauf, den der Versuch bei den sieben Passagen des Stammes Maus V nahm, daß die beiden Trypanosomenarten, mit denen die Stammaus infiziert wurde, lange Zeit von Passage zu Passage weiter gegeben werden können, ohne daß eine von ihnen unterdrückt oder überwuchert würde. Vielleicht darf der Schluß, der aus dem vorliegenden Ergebnisse zu ziehen ist, noch erweitert werden. Die Überimpfung wurde nämlich mehrere Male gerade



in dem Augenblick vorgenommen, wo die eine der beiden Trypanosomenarten sich sehr erheblich in der Überzahl befand, so daß die Bedingungen für das Aufkommen der anderen ungünstig waren. Der Umstand aber, daß die bei der Überimpfung benachteiligte Form trotzdem ausnahmslos in kurzer Zeit den Vorsprung wieder einholte, den die begünstigte Art gewonnen hatte, spricht dafür, daß hier eine Entmischung auch bei noch so langer Fortsetzung der Passagen durch Überwucherung überhaupt nicht zustande kommen kann. Durch die Remissionsperioden, denen chronische Trypanosomenstämme unterliegen, wird offenbar eine schrankenlose Vermehrung der einen oder der anderen Mischungskomponente unmöglich gemacht. Hierbei ist noch zu bedenken, daß periodische Schwankungen auch dann vorhanden sein werden, wenn die grobe Methode, nach der die Stärke der Infektion geschätzt wird, dies nicht mehr nachzuweisen vermag; so zeigt sich in dem Beispiel, das die Tabelle 5 wiedergibt, daß am 22. und am 24. Tage kleinere Schwankungen stattgefunden haben; solche können schon leicht übersehen werden, wenn sie um ein Geringes weniger ausgeprägt hervortreten, als es hier der Fall ist. Auf diese Weise werden die beiden Mischungskomponenten miteinander im Gleichgewicht gehalten: sinkt b, so steigt c, bis dieses remittieren muß und dadurch b wieder hochkommt.

Tabelle Nr. 6.

Verlauf der Mischinfektion mit Stamm 63 und Stamm b in 7 Passagen.

Maus Nr. 5 (Passage 1) wurde mit Stamm 63 und Stamm b infiziert.

Maus Nr.	11—15	21—25	26—30	31—35	36—40	41—45	45—50
Infiziert aus Maus Nr. . . .	5	11	21	30	31	33	37
Trypanosomenbestand der infizierenden Maus	b + c	b+((c))	b + c	(b) + c	c	(b) + c	c
Trypanosomenbefund bei der infizierten Maus	b + c	b + c	b + c	b + c	b + c	b + b	b + c
Passage	2	3	4	5	6 a	6 b	7

Trotzdem nun Mischinfektionen mit solchen Trypanosomenstämmen wie sie in Stamm 63 und Stamm b vorliegen, wohl durch beliebig viel Passagen fortbestehen können, ohne daß jemals eine Entmischung stattfindet, kann es doch unter Umständen zur Ausschaltung der einen Komponente kommen. Die Passage 2 des Stammes Maus 2 beweist das (vgl. S. 520f.). Daß bei Maus Nr. 20 nur Trypanosoma congolense festgestellt wurde, beruht vielleicht auf dem Zufall, daß das Tier schon am 4. Tage nach dem



Auftreten der Parasiten einging. Bei Maus Nr. 16 und 18 liegen aber die Verhältnisse anders; denn bei ihnen nahm die Infektion, was ihre Dauer anlangt, einen durchaus normalen Verlauf. Hier muß damit gerechnet werden, daß in der Tat die c-Komponente ausgemerzt worden ist. Es hätte vielleicht durch Übertragung auf eine weitere Passage die Sicherheit dieses Urteils noch verstärkt werden sollen; aber das, was die Passagen des Stammes Maus 5 lehrten, ließ sich zu Anfang der Versuche noch nicht überblicken, so daß kein Grund zu der Annahme zwang, es liege hier ein von der Regel abweichendes Geschehen vor. Wie dem auch sei, es fragt sich, ob für das ausnahmsweise Verhalten der Trypanosomen in den Mäusen Nr. 16 und 18 eine Erklärung zu finden ist. Eine solche läßt sich aus dem Umstande ableiten, daß der Stamm b in Mäusen, besonders bei schwacher Infektion, in manchen Fällen schwer oder selbst gar nicht angeht. So ist es mehrere Male vorgekommen, daß in Passagemäusen erst 8 Tage nach der Infektion Trypanosomen nachzuweisen waren, und zweimal blieb die Infektion überhaupt aus. Hier spielen wohl individuelle Faktoren des Mäuseorganismus eine Rolle, indem bei einzelnen Tieren die Abwehrkräfte stark genug sind, um die eingedrungenen Parasiten zu vernichten. Der Mechanismus der Unterdrückung der einen Mischungskomponente wäre hier so zu verstehen, daß beide Komponenten zwar übertragen werden, die eine aber in der Maus vernichtet wird. So interessant daher der hier mitgeteilte Befund ist, so darf er doch wohl nur als Ausnahme gewertet werden. Die Regel muß aus dem Verlauf abgeleitet werden, den die Mischinfektion in den von Maus Nr. 5 abstammenden Passagen nahm. Nach ihr wird eine Mischinfektion mit chronisch krank machenden und annähernd gleich virulenten Trypanosomenstämmen durch die Fortzüchtung in Passagen nicht beseitigt, sondern kann beliebig lange bestehen bleiben.

Es fragt sich nun, ob dieser Befund, der zu dem bei Mischinfektionen mit akuten Naganastämmen erhobenen in bemerkenswertem Gegensatz steht, praktisch von Bedeutung sein könnte. Daß Mischinfektionen aus verschiedenen Trypanosomenarten in der Natur vorkommen, ist nicht von der Hand zu weisen. Yorke und Blacklock (1911) berichten von einem Pferde, das mit Trypanosoma vivax und Trypanosoma dimorphon natürlich infiziert war. Braun und Teichmann (1914 S. 21f.) haben eine Mischinfektion mit Trypanosoma Brucei und Trypanosoma congolense erhalten, als sie Glossinen aus der Umgebung von Amani, die in der Regel nur Trypanosoma congolense übertragen, an mit Nagana infizierten Ratten fütterten und diese Fliegen dann zu Übertragungsversuchen verwendeten. Selbst wenn solche Fälle nur ausnahmsweise einträten, so



ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß Mischinfektionen mit chronischen Stämmen derselben Art nicht selten sind. Solche werden sich aber wohl in derselben Weise verhalten, wie es der hier beschriebene Versuch gezeigt hat. Handele es sich nun um Mischinfektionen mit verschiedenen Arten von Trypanosomen oder um solche mit verschiedenen Stämmen derselben Art, so ist damit ein Umstand gegeben, der für die Therapie der Trypanosomenkrankheiten nicht ohne Bedeutung ist. Wie bekannt, zeigen die Trypanosomen verschiedener Spezies gegen dasselbe Arzneimittel ein sehr verschiedenes Verhalten (Laveran und Mesnil S. 199f.), und daß das auch in gewissem Umfange für verschiedene Stämme derselben Trypanosomenart zutrifft, haben Versuche erwiesen, deren Ergebnisse an anderer Stelle veröffentlicht werden sollen.

Die beschriebenen Versuche ergeben kurz zusammengefaßt folgendes:

1. Bei Mischinfektionen mit zwei gleich virulenten akuten Naganastämmen entmischen sich im Laufe weniger Passagen durch Mäuse die beiden Komponenten.

2. Die Entmischung kann durch Unterdrückung der einen oder der anderen Komponente erfolgen.

3. Empfindlichkeitsunterschiede der Komponenten gegen Arsazetin üben auf die Richtung, in der die Entmischung vor sich geht, keinen bestimmenden Einfluß.

4. Die Entmischung zweier gleich virulenter akuter Naganastämme wird auch dann nicht hintangehalten, wenn das Herzblut der mischinfizierten Mäuse zur Überimpfung verwendet wird.

5. Bei Mischinfektion mit bei Mäusen chronischen Krankheitsverlauf erzeugenden Trypanosomenstämmen (Trypanosoma Brucei und Trypanosoma congolense) tritt infolge der dabei stattfindenden Remissionen eine Entmischung der Komponenten nicht ein.

6. Ausnahmsweise kann eine Entmischung stattfinden, wenn die eine der beiden Komponenten bei der Überimpfung zwar weiter übertragen wird, aber nicht angeht.



Literaturverzeichnis.

Blacklock, B., The trypanosomes found in a horse naturally infected in the Gambia. A double infection. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 1912. Vol. VI. p. 107—116.

Braun, Hugo und Ernst Teichmann, *Versuche zur Immunisierung gegen Trypanosomen.* Jena 1912, Gustav Fischer.

Braun, H. und E. Teichmann, Erfahrungen über die tierischen Trypanosomenkrankheiten Deutsch Ostafrikas. *Beihefte zum Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene.* 1914. Bd. XVIII. Beiheft 1.

Laveran, A. und F. Mesnil, *Trypanosomes et Trypanosomiases.* II. Aufl. Paris 1912. Masson et Cie.

Laveran, A. und D. Roudsky, Resultats obtenus en mélangeant un virus à trypanosomes acentrosomiques avec un virus normal de même espèce. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1912. Tome LXXII. p. 313 et 314.

Oehler, R., Untersuchungen über den Dimorphismus von Trypanosoma Brucei. *Diese Zeitschrift.* 1914. Bd. LXXVII. S. 356 bis 370.

Yorke, W. und B. Blacklock, The trypanosomes found in two horses naturally infected in the Gambia. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 1911. Vol. V. p. 413.

Die Mittel, aus denen die Kosten dieser Untersuchungen bestritten wurden, sind teils von dem Kaiserlichen Kolonialamt, teils von Herrn Dr. F. Roeßler in Frankfurt a. M. zur Verfügung gestellt worden. Beiden Gebern sei an dieser Stelle gedankt.



1

Da
kannt
von
und
weiti
diese
tere
gesun
fängli
orden
empf
Zung
garsti
gaben
und I
daß
sich d
es sic
selben
dunge
ihre b
unter
dabei
ken Z
bald n
her an
sonde
nicht
und d
Blatte
Hitze
Kleid
halten
halten
stürzt
Aufsic
ihres
Dabei
Krank
lich
Schla
die Kr
es wi
fälle
neunt
lichen
wurde
sich d
verurs
einen
dann
ben.
es sei
durch
das S
sich s
pers,
Füße
dieser
selbst
bei ih
daß si
Angeb



Fig. 1.



Fig. 2.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



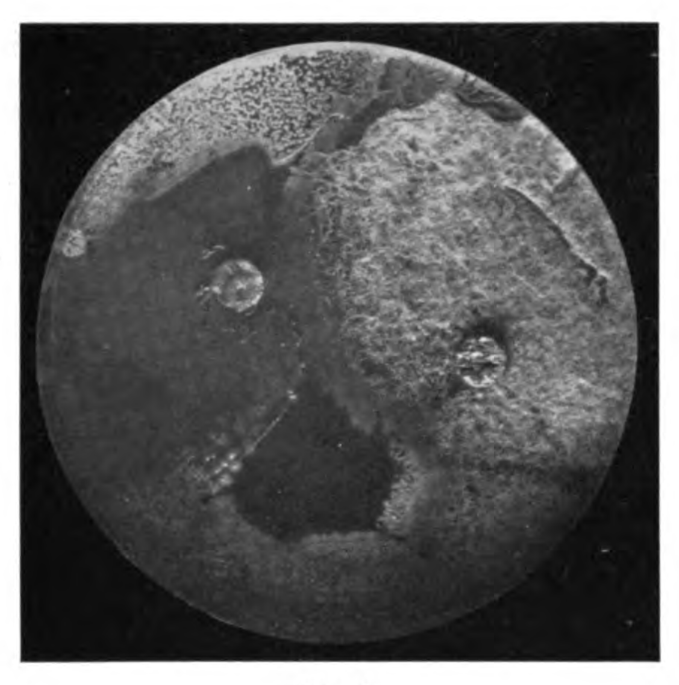


Fig. 3.

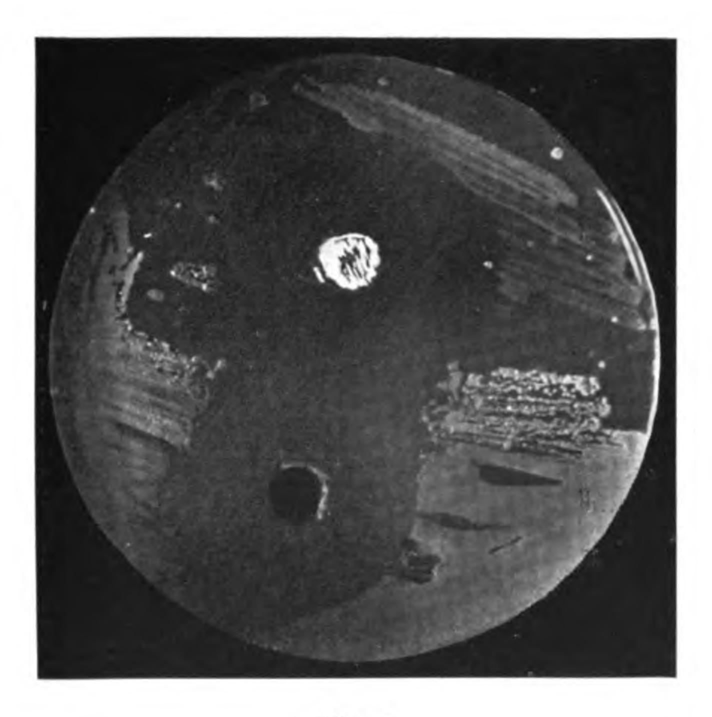


Fig. 4.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



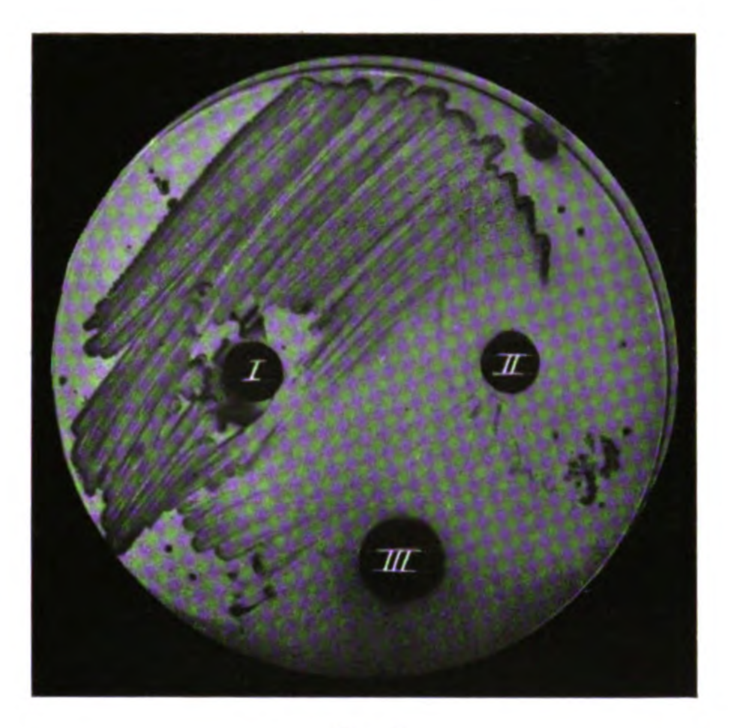


Fig. 5.

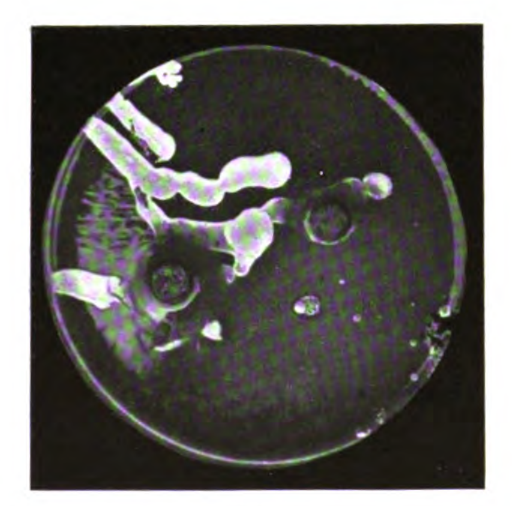


Fig. 6.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



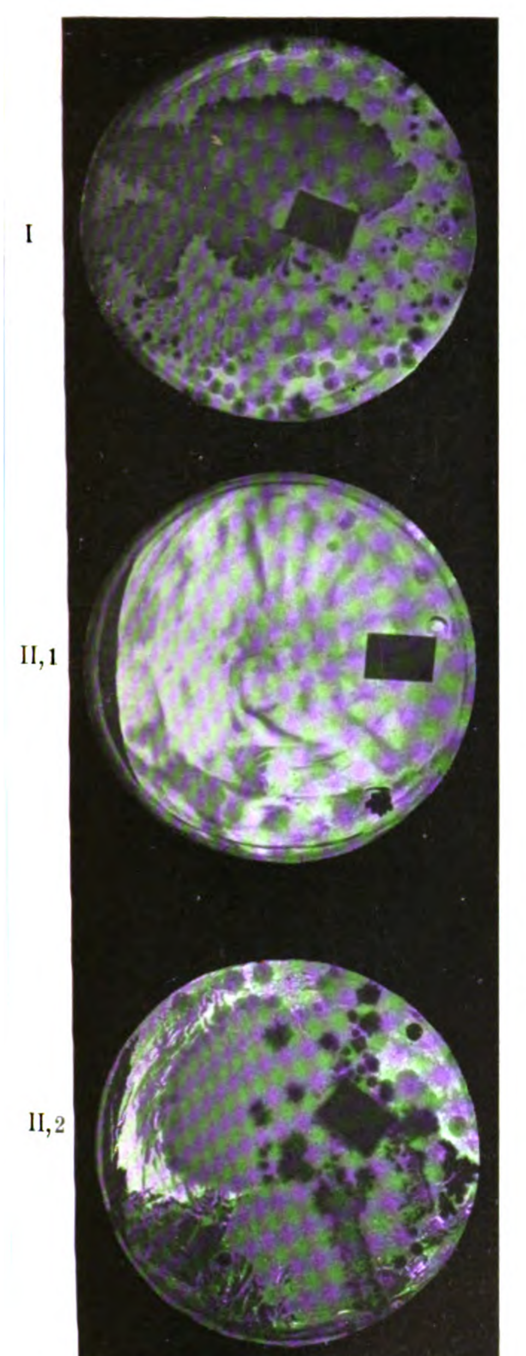


Fig. 8.

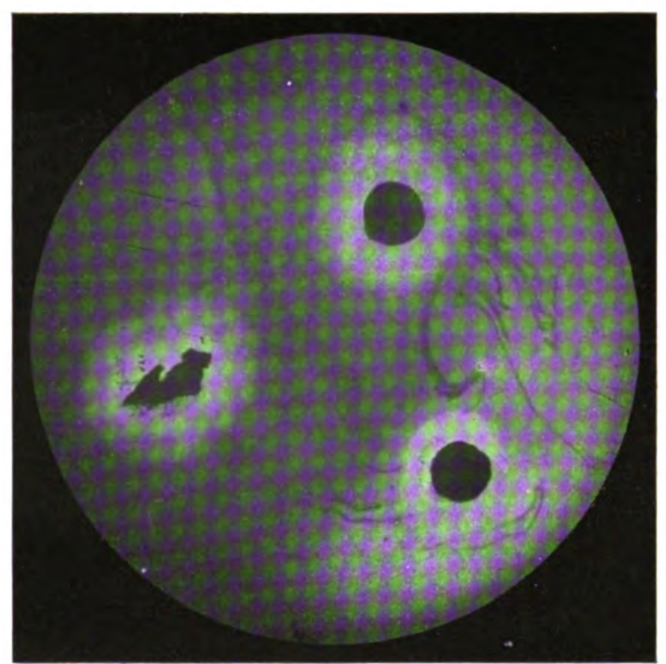


Fig. 7.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



Fig. 9.

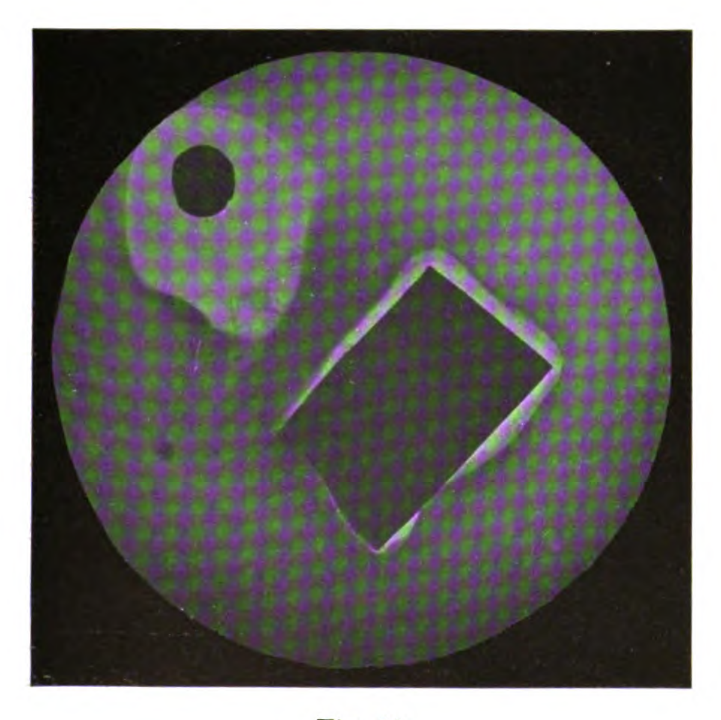


Fig. 10.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



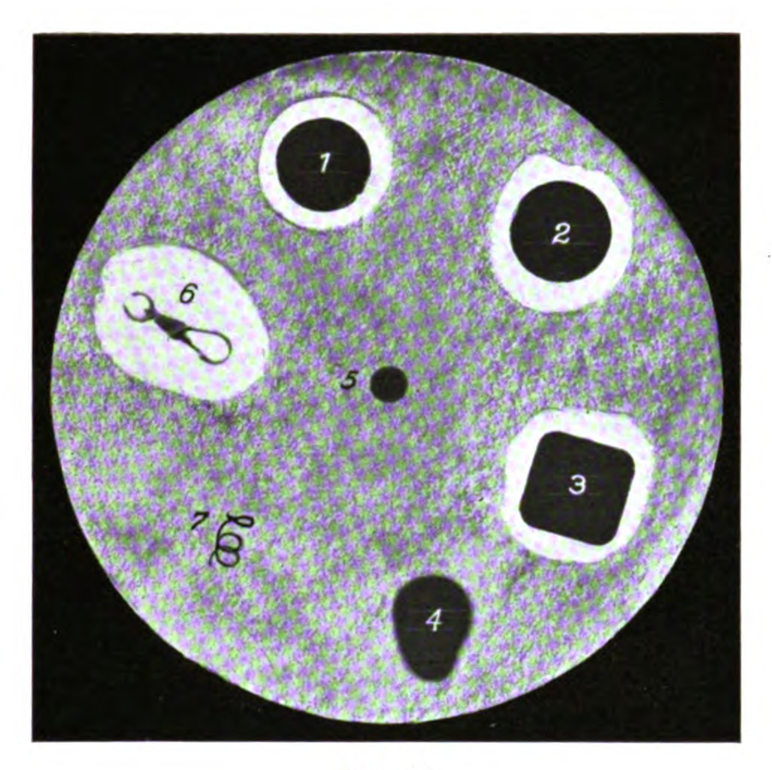


Fig. 11.

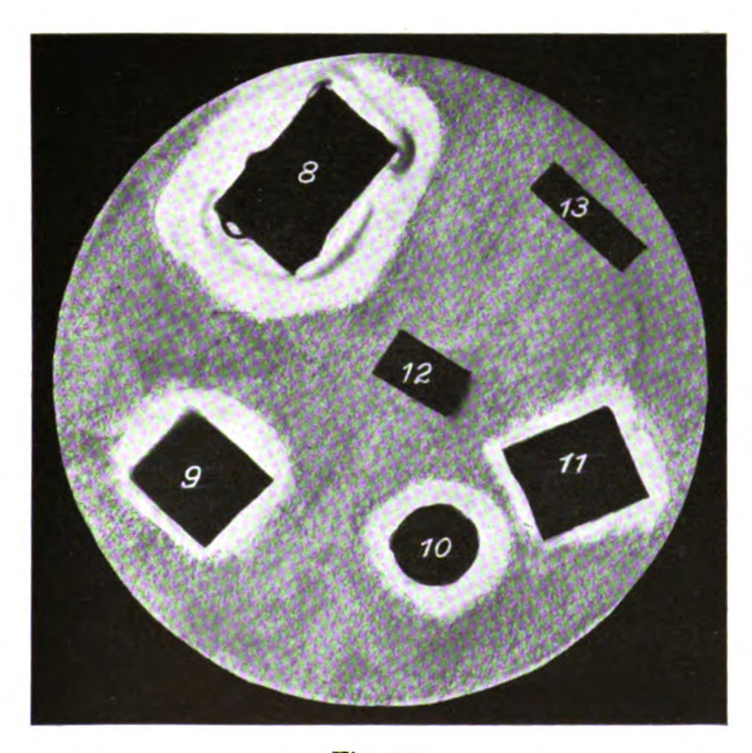


Fig. 12.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



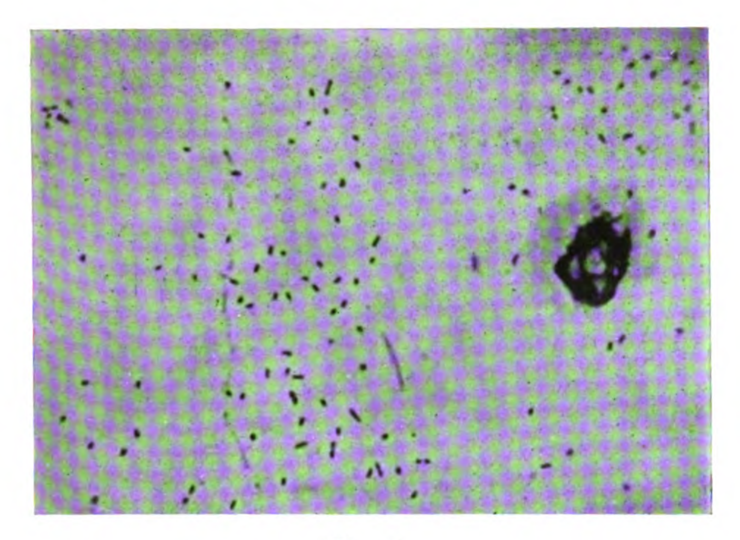


Fig. 1.

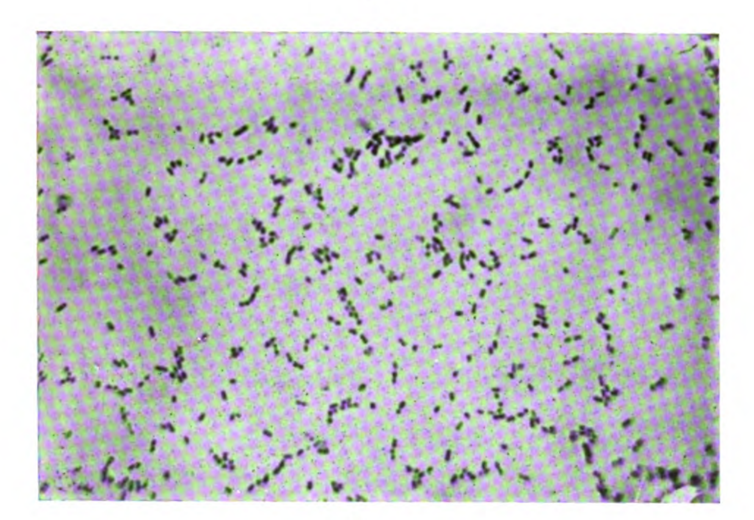


Fig. 2.

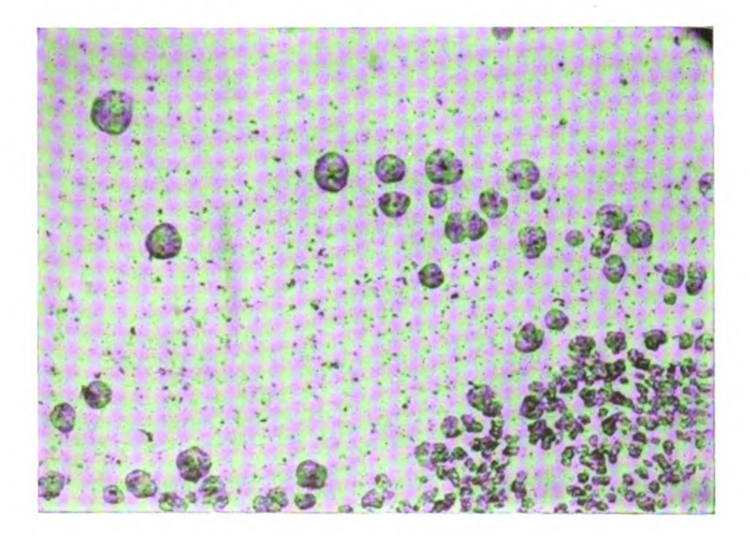


Fig. 3.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

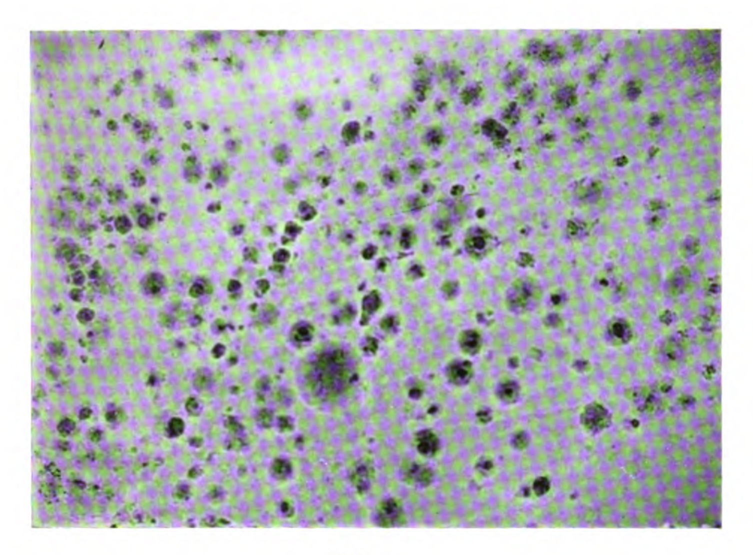


Fig. 4.

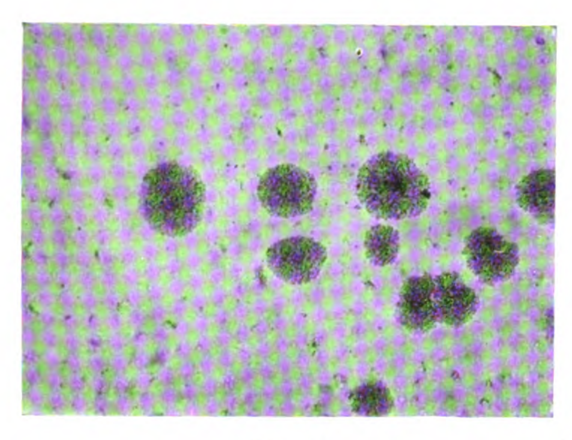


Fig. 5.

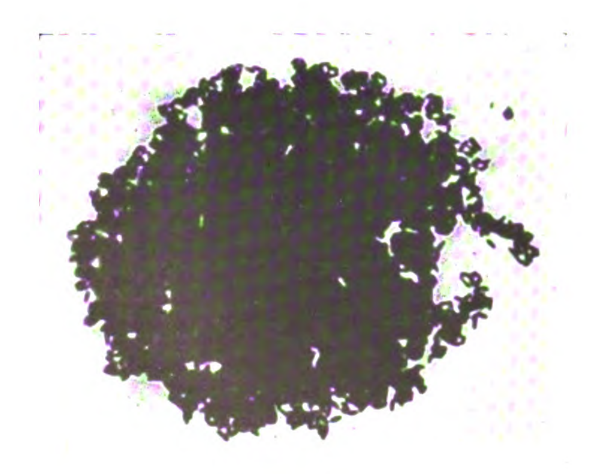
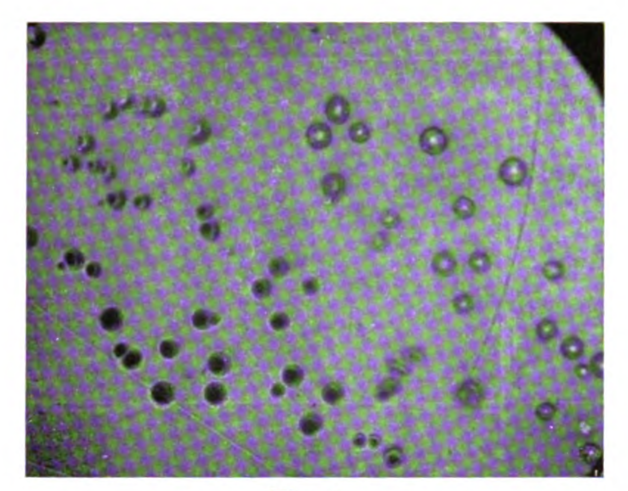
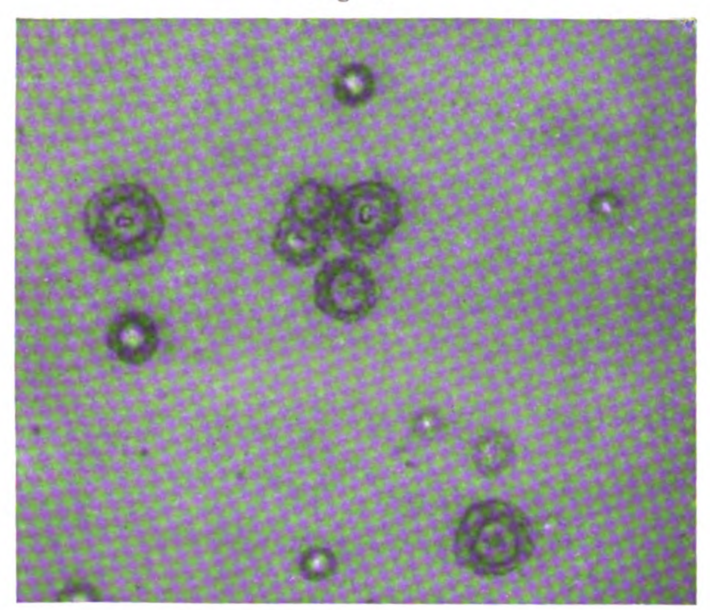
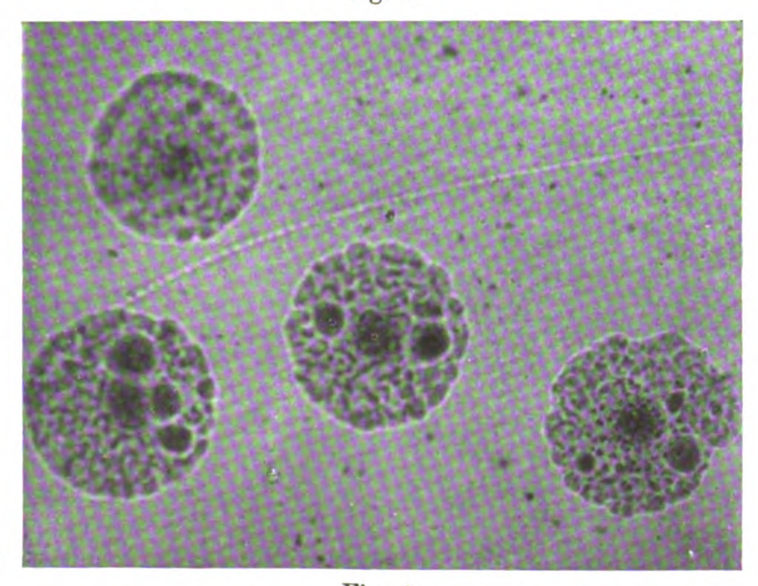


Fig. 6.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.


Fig. 7.


Fig. 8.


Fig. 9.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

